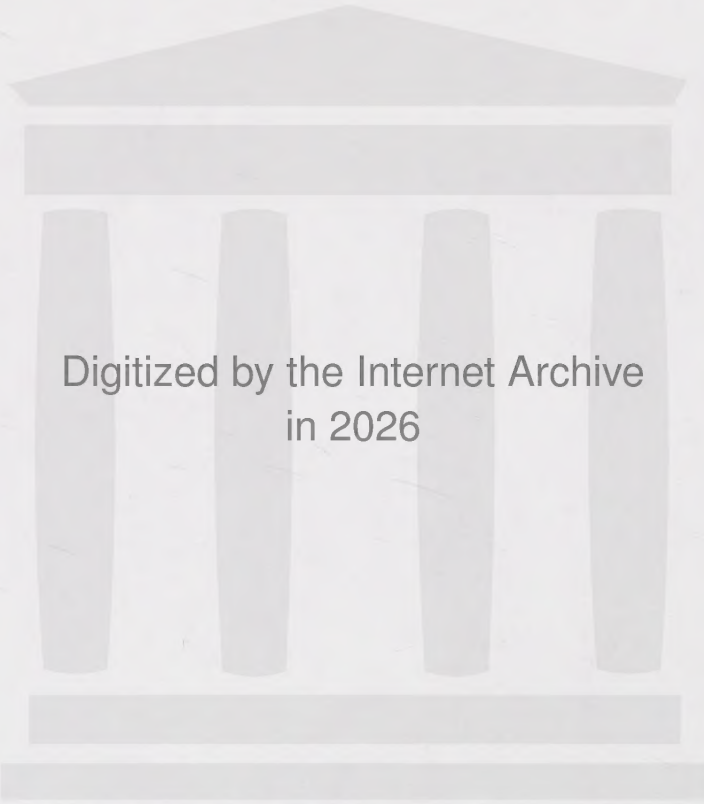


WERTIGKEIT INTRAPULMONALER
FUNKTIONSPARAMETER
NACH UNSPEZIFISCHER
UND SPEZIFISCHER
INHALATIVER PROVOKATION

Kyoko Morishita

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. RIECKER

Abteilung für Pulmonologie

Leiter: Prof. Dr. med. G. Fruhmann

WERTIGKEIT INTRAPULMONALER FUNKTIONSPARAMETER NACH
UNSPECIFISCHER UND SPEZIFISCHER INHALATIVER PROVOKATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

KYOKO MORISHITA

aus Osaka (Japan)

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Fruhmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Riecker
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 11. 81



I	Allgemeine Einleitung	S. 1
1.	Geschichte der inhalativen Provokationsproben zur Diagnosestellung des allergischen Asthmas	S. 2
2.	Aufgabenstellung	S. 3
II	Unspezifische Provokation mit Acetylcholin	S. 4
1.	Methodik	S. 4
1.1.	Versuchsanordnung	S. 4
1.1.1	Inhalationsverfahren	S. 4
1.1.2	Messung der Lungenfunktionsparameter	S. 4
1.2.	Statistische Methode	S. 5
1.3.	Probanden	S. 5
1.3.1	Patienten mit allergischer Rhinitis	S. 5
1.3.2	Patienten mit anderen Lungenerkrankungen jedoch ohne Obstruktion	S. 5
1.3.3	Patienten mit chronischer Bronchitis	S. 6
1.3.4	Patienten mit Asthma bronchiale	S. 6
2.	Ergebnisse	S. 7
2.1.	Ergebnisse der einzelnen Patientenkollektive	S. 7
2.1.1	Patienten mit allergischer Rhinitis	S. 7
2.1.2	Patienten mit anderen Lungenerkrankungen jedoch ohne Obstruktion	S. 10
2.1.3	Patienten mit chronischer Bronchitis	S. 13
2.1.4	Patienten mit Asthma bronchiale	S. 16

2.2.	Vergleich der Kollektive	S. 20
3.	Diskussion	S. 22
3.1.	Betrachtung der Einzelgruppe	S. 22
3.1.1	Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit Rhinitis	S. 22
3.1.2	Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit anderen Lungenerkrankungen jedoch ohne Obstruktion	S. 22
3.1.3	Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit chronischer Bronchitis	S. 22
3.1.4	Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit Asthma bronchiale	S. 23
3.2.	Vergleich der Kollektive	S. 25
3.2.1	Vergleiche der Mittelwerte	S. 25
3.2.2	Varianzanalyse	S. 29
3.3.	Klinische Bedeutung	S. 31
4.	Schlußfolgerung	S. 34
III	Spezifische Provokation mit Allergenen	S. 35
A.	Closing Volume	S. 35
1.	Methodik	S. 35
1.1.	Durchführung der Allergenprovokation	S. 35
1.2.	Versuchsanordnung	S. 36
1.3.	Probanden	S. 38
2.	Ergebnisse	S. 39
2.1.	Vergleich aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes	S. 39
2.1.1	Korrelation zwischen den Meßgrößen CV, $\Delta N_2\%$, R_t , IGV und VK	S. 39
2.1.2	Closing Volume im Vergleich mit $\Delta N_2\%$	S. 51

2.2.	Vergleich der jeweils zum selben Zeitpunkt gemessenen Parameter	S. 52
3.	Diskussion	S. 55
3.1.	Vergleich aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes	S. 55
3.2.	Vergleich der Meßwerte im zeitlichen Verlauf nach Allergen-Provokation	S. 58
4.	Schlußfolgerung	S. 60
B.	Oszillatorische und ganzkörperplethysmographische Messung des Atemwegswiderstands bei allergen-induzierter Bronchialobstruktion	S. 64
1.	Methodik	S. 65
1.1.	Allergen-Provokation	S. 65
1.2.	Messung des Atemwegswiderstands	S. 65
1.2.1	Totale Resistance R_t	S. 65
1.2.2	Oszillatorische Resistance R_{os}	S. 65
1.3.	Probanden	S. 67
2.	Ergebnisse	S. 68
2.1.	Vergleich aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes	S. 68
2.1.1	Korrelation zwischen ganzkörperplethysmographischem (R_t) und oszillatorischem (R_{os}) Atemwegswiderstand	S. 68
2.1.2	Ermittlung der Normgrenze für R_{os} mittels Vierfeldertafeln	S. 71
2.2.	Vergleich der beiden Methoden in der Allergenprovokation	S. 73
2.2.1	Korrelation zwischen R_t und R_{os} unter Berücksichtigung des Meßzeitpunktes	S. 73
2.2.2	Ermittlung der Grenze für positive Provokationstestung für R_{os}	S. 74
2.2.3	Zeitlicher Verlauf von R_{os} und R_t vor und nach positiver Allergen-Provokation	S. 76

3. Diskussion S. 79

3.1. Vergleich beider Methoden ohne Berücksichtigung
des Meßzeitpunktes S. 79

3.2. Vergleich der Ganzkörperplethysmographen- und
Oszillations-Methode unter dem Aspekt der Fest-
setzung einer Normgrenze für R_{Os} S. 81

3.3. Vergleich der Ganzkörperplethysmographie und der
Oszillationsmethode bei Allergen-Provokationen S. 83

4. Schlußfolgerung S. 84

IV. Zusammenfassung S. 85

Literaturverzeichnis S. 88

Lebenslauf S. 97

Abkürzungen

Ach = Acetylcholin

CV = Closing Volume

IGV = Intrathorakales Gasvolumen in ml
gemessen im Ganzkörperplethysmographen

$N_2\%$ = Stickstoff-Konzentration in %

$\Delta N_2\%$ = N_2 -Konzentrations-Veränderung in Phase III
dividiert durch das registrierte Volumen
der Phase III

Ros = oszillatorisch bestimmter Atemwegswider-
stand in $\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

R_t = Atemwegswiderstand in $\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$, ganzkörper-
plethysmographisch bestimmt

s = Standardabweichung

I. Allgemeine Einleitung

Das Asthma bronchiale ist definiert als eine generalisierte von selbst oder infolge therapeutischer Maßnahmen sich zurückbildende Bronchialobstruktion. Die wesentlichen pathogenetischen Faktoren sind spezifische Sensibilisierung auf Allergene (allergisches Asthma), irritative und toxische Wirkungen von Inhalationsnoxen (irritatives Asthma bronchiale), aber auch rezidivierende Virusinfekte des Atemtrakts (Intrinsic Asthma).

Differenzierte atemmechanische Untersuchungen sind notwendig, um schon in Frühstadien und weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten Aussagen über Art und Schweregrad einer obstruktiven Lungenerkrankung machen zu können. Wenn der funktionelle Zustand genau bekannt ist und seine Änderung überprüft werden kann, wird eine optimale Therapie und die Beurteilung ihres Erfolges möglich sein.

1. Geschichte der inhalativen Provokationsproben zur Diagnosestellung des allergischen Asthmas

Die ersten inhalativen Provokationstestungen wurden 1873 von Blackley unternommen. Er versuchte, mit Pollen von *Lolium italicum* und mit *Penicillium*sporen im Selbstversuch und später bei einigen Versuchspersonen durch Aufschnupfen und Einatmen den "Erreger" herauszufinden.

In der Folgezeit geriet die bronchiale Provokationsprüfung in Vergessenheit, wohl vor allem wegen der Gefahr einer überschießenden Reaktion.

Erst 1948 führten Curry und Lowell im größeren Umfang Inhalationstests mit Histamin, Acetylcholin und Allergenen durch. In diesen Untersuchungen wurden erstmals spiographische Messungen zur Objektivierung der bronchialen Reizantwort herangezogen. (19, 20, 60)

Seit der Einführung der Ganzkörperplethysmographie ist es möglich, Meßparameter für den bronchialen Strömungswiderstand weitgehend unabhängig von der Mitarbeit der Patienten zu erfassen. (21, 27)

Infolge der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte in der bronchopulmonalen Funktionsdiagnostik können heute verschiedene Atemparameter fortlaufend registriert und inhalative Allergen-Provokation routinemäßig in der Allergie-Diagnostik eingesetzt werden. (1, 5, 22, 30, 36, 43, 50, 73, 76, 77, 91)

Bisher besteht keine Einigkeit darüber, welche Kriterien für einen positiven Provokationstest zu fordern sind. Sehr uneinheitlich wird die Aussagekraft verschiedener neuerer Meßparameter, z.B. des oszillatorisch gemessenen Atemwegswiderstands und des Closing Volumes, gewertet. (11, 89)

2. Aufgabenstellung

Aufgabe dieser Arbeit war es, die durch unspezifische und spezifische bronchiale Provokationen hervorgerufenen Funktionsänderungen mit verschiedenen Meßverfahren zu erfassen, die Ergebnisse statistisch auszuwerten und dann zur Spezifität und Empfindlichkeit der einzelnen Methoden Stellung zu nehmen.

Besonderes Interesse galt dem Vergleich der Closing Volume-Bestimmung, und der erst 1978 eingeführten einfachen oszillatorischen Atemwegs-widerstandsmessung einerseits mit der bewährten Ganzkörperplethysmographie andererseits.

Ferner sollte durch Verlaufsbeobachtungen untersucht werden, ob diskrepante Befunde zwischen den verschiedenen Methoden eventuell auf uneinheitliche bronchopulmonale Ursachen zurückzuführen sind.

II unspezifische Provokation mit Acetylcholin

1. Methodik

1.1. Versuchsanordnung

1.1.1 Inhalationsverfahren

Acetylcholinchlorid bezogen wir von der Firma Merck. Es wurde in Aqua bidest. im Gewichtsverhältnis 1:100 gelöst. Um eine mögliche Reizwirkung aufgrund von unphysiologischer H^O -Ionen-Konzentration zu erfassen, wurde in Vorversuchen der pH der Lösung gemessen ($pH = 7,41$).

Die Probanden inhalierten nach maximaler Expiration bis zur vollständigen Inspiration das Aerosol. Sie wurden aufgefordert, die Luft kurz anzuhalten und Hustenreiz nach Möglichkeit zu unterdrücken.

Insgesamt wurden auf diese Art 5 Atemzüge des Aerosols inhaliert. Da die Vitalkapazität mit Alter, Gewicht und Größe korreliert (2) wird durch Inhalation eines Vielfachen der Vitalkapazität eine Dosierung erreicht, die den individuellen Gegebenheiten gerecht wird.

Ca. 3 Minuten nach der Inhalation erfolgte die erneute Messung der Lungenfunktionswerte.

1.1.2 Messung der Lungenfunktionsparameter

Vor und unmittelbar nach der Inhalation von Acetylcholin registrierten wir bei jedem Patienten den Atemwegswiderstand (R_t) und das intrathorakale Gasvolumen (IGV).

Diese Messungen wurden in einem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen (Firma Jaeger, Würzburg) im Sitzen durchgeführt.

1.2 Statistische Methode

Der Unterschied der Mittelwerte wurde auf Signifikanz mittels des t-Tests geprüft (56):

$$\text{Formel: } \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n d_i^2 - N \cdot \overline{Md}^2}{N(n-1)}}}{\overline{Md}} \geq t \left(1 - \frac{\alpha}{2} \cdot N - 1 \right)$$

Um die Signifikanz des Streuungsunterschieds vor und nach der Ach-Inhalation zu überprüfen, wurde der F-Test herangezogen (56):

$$\text{F-Test: } F = \frac{\text{Varianz nach Ach-Inhalation}}{\text{Varianz vor Ach-Inhalation}}$$

1.3. Probanden

1.3.1 Patienten mit allergischer Rhinitis

16 Patienten mit Symptomen einer allergischen Rhinitis in der Anamnese und entsprechend positiven Hauttest und RAST-Ergebnis, jedoch ohne asthmoide Beschwerden.

1.3.2 Patienten mit anderen Lungenerkrankungen ohne Obstruktion

Zu dieser Gruppe zählen 49 Patienten der Pulmonologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I Klinikum Großhadern, bei denen die eingehende klinische Untersuchung (Anamnese, Röntgenuntersuchung, serolog. und Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen) keinen Anhalt für eine Bronchitis oder ein Asthmaleiden ergab, sondern die Diagnosen einer anderen bronchopulmonalen Erkrankung gestellt wurde.

Im einzelnen handelte es sich um:

Zustand nach Pneumonie	(n=39)
Bronchialkarzinom	(n= 4)
Silikose	(n= 1)
Taubenzüchterlunge	(n =1)
Bronchiektasien	(n= 1)
Lungenemphysem	(n= 1)

Diese Diagnosen wurden gesichert durch klinische Untersuchungen (Röntgenverlaufskontrollen) und Anamnese (Pneumonie, Silikose, Bronchiektasien, Lungenemphysem), histologische Untersuchungen (Bronchialkarzinom), bzw. AK-Bestimmung und Expositionstest (Taubenzüchterlunge).

1.3.3 Patienten mit chronischer Bronchitis

48 Patienten mit bronchitischer Symptomatik wurden untersucht. Da es bei der einfachen Bronchitis keine objektivierbare Ausfallerscheinung gibt (78), waren wir bei der Einteilung auf subjektive Angabe über akuten oder chronischen Husten und Auswurf angewiesen. Dabei sind die anderen Erkrankungen wie Bronchialkarzinom oder eine Tuberkulose ausgeschlossen worden.

1.3.4 Patienten mit Asthma bronchiale

76 Patienten mit Asthma bronchiale wurden in die Untersuchung einbezogen. Zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

Allgemeine und ausführliche allergologische Anamnese, Hauttestung, RAST, IgE-Bestimmung, allgemeine internistische Untersuchung, Lungenfunktionsprüfung (Vk, FEV₁, RV, TC, R_{aw}, DLCO, Blutgase), spezifische Provokationstestung.

Die Diagnose eines Asthma bronchiale gilt als gesichert, wenn anfallsweise Atemnotanfälle auftreten und eine Bronchialobstruktion in Ruhe oder nach spezifischer Provokationstestung auftreten.

2. Ergebnisse

2.1 Ergebnisse der einzelnen Patientenkollektive

2.1.1 Patienten mit allergischer Rhinitis

15 Patienten zeigten eine Zunahme des Atemwegswiderstandes, ein Proband einen Abfall (Abb. 1). Die Werte vor und nach Ach-Inhalation sind in die kumulative Darstellung (Abb. 2) eingetragen.

Von den Werten vor Inhalation bzw. nach Inhalation wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

	n	Mittelwert	$\pm$	Standardabweichung
R vor Ach	16	0,214	$\pm$	0,087 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ ·s
R nach Ach	16	0,293	$\pm$	0,078 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ ·s

$$t = 5,24$$

Daraus folgt; Der Mittelwert von R nach Ach-Inhalation liegt signifikant höher als der Mittelwert von R vor Ach-Inhalation (P 0,001).

$$F = 0,8$$

Der F-Wert zeigt, daß sich die Streuungen vor und nach Ach nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Bei jedem Patienten wurde der Anstieg (R = R nach Ach - R vor Ach) berechnet. Aus der Summe R und der Anzahl der Messungen wurden der mittlere Anstieg R und die Standardabweichung ermittelt

Mittelwert von	R	$\pm$	Standardabweichung
0,078		$\pm$	0,087 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ ·s

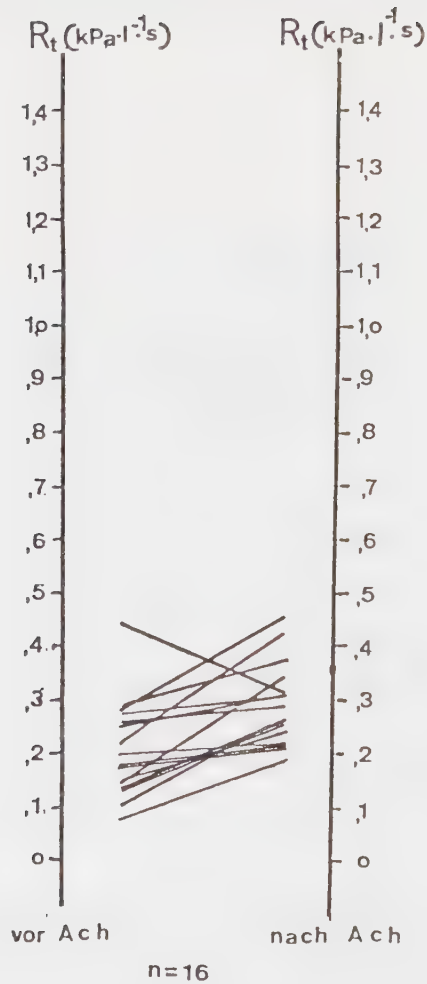


Abb. 1 Meßergebnisse bei 16 Patienten mit Rhinitis: Atemwegswiderstand (R_t) vor und nach Acetylcholin-Inhalation.

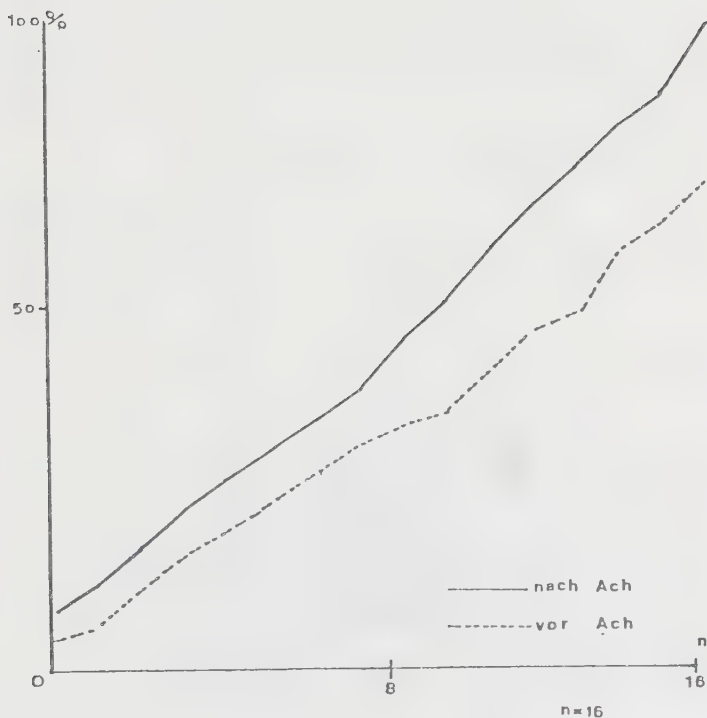


Abb. 2 Kumulative Darstellung der Ergebnisse des Acetylcholintests bei 16 Patienten mit Rhinitis. Abzisse: Anzahl der untersuchten Fälle. Ordinate: Werte vor und nach Acetylcholin. Bei der kumulativen Darstellung sind die Meßwerte additiv dargestellt; die Summe aller Meßwerte nach Acetylcholin wurde gleich 100 % gesetzt.

2.1.2 Patienten mit anderen Lungenerkrankungen, jedoch ohne Obstruktion

Alle 49 Probanden dieser Gruppe hatten einen normalen Atemwegswiderstand unter Ruhebedingungen. In 33 Fällen stieg der Atemwegswiderstand nach Ach an. 16 mal wurde eine Abnahme beobachtet (Abb. 3). Wie die kumulative Darstellung (Abb. 4) zeigt, wiesen die Werte vor und nach Ach-Inhalation deutliche Unterschiede auf.

Die statistische Auswertung ergab:

	n	Mittelwert		Standardabweichung
R vor Ach	49	0,223	$\pm$	0,088 kPa·l ⁻¹ ·s
R nach Ach	49	0,274	$\pm$	0,134 kPa·l ⁻¹ ·s

$$t\text{-Wert} = 3,94$$

Damit ist ein signifikanter Anstieg gesichert ($P < 0,001$).

$$F\text{-Wert} = 2,31$$

F-Test zeigt, daß die Zunahme der Streuung nach Ach-Inhalation signifikant ist ($P < 0,01$).

Aus der Summe ΔR und der Anzahl der Messungen ist der Mittelwert des Anstiegs ermittelt.

$$\begin{array}{lcl} \text{Mittelwert von } \Delta R & \pm & \text{Standardabweichung} \\ 0,051 & \pm & 0,096 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s} \end{array}$$

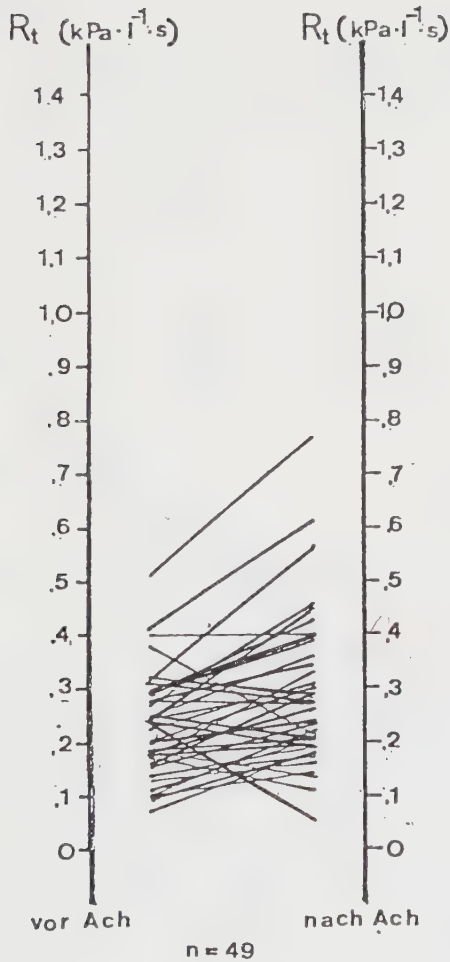


Abb. 3 Meßergebnisse bei 49 Patienten mit nicht-obstruktiver Lungenerkrankung. Werte vor und nach Acetylcholin-Inhalation.

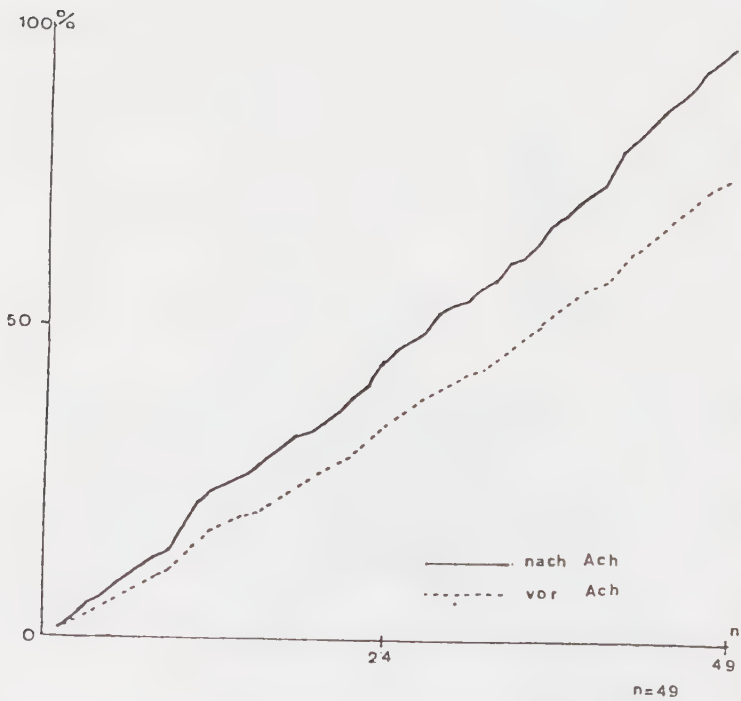


Abb. 4 Kumulative Darstellung der Meßergebnisse bei 49 Patienten mit nicht-obstruktiver Lungenerkrankung.

2.1.3 Patienten mit chronischer Bronchitis

37 Patienten zeigten eine Widerstandszunahme, 10 eine Abnahme; in einem Fall wurde keine Änderung des Atemwegswiderstandes beobachtet (Abb. 5). Die kumulative Darstellung (Abb. 6) zeigt, daß die Werte nach Ach-Inhalation deutlich höher liegen als die vor Inhalation.

Die statistische Auswertung ergab:

	n	Mittelwert		Standardabweichung
vor Ach	48	0,216	$\pm$	0,080 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ ·s
nach Ach	48	0,286	$\pm$	0,105 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ ·s

t-Wert = 5,009

F-Wert = 1,70

Es besteht ein signifikanter Anstieg ($P < 0,001$), während die Streuung nicht signifikant zunimmt.

Aus Summe von ΔR_t wurde errechnet:

Mittelwert von ΔR_t	$\pm$	Standardabweichung:
0,069	$\pm$	0,096 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ ·s

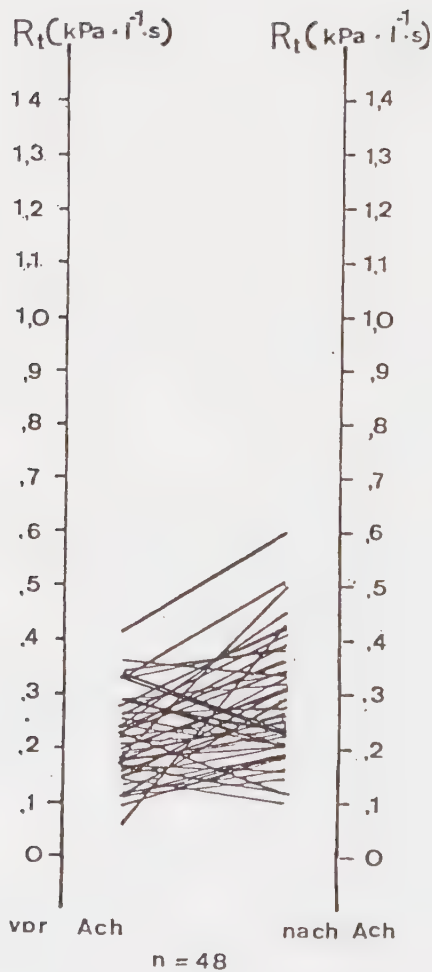


Abb. 5 Meßergebnisse bei 48 Patienten mit Bronchitis.
Atemwegswiderstand vor und nach Acetylcholin-
Inhalation.

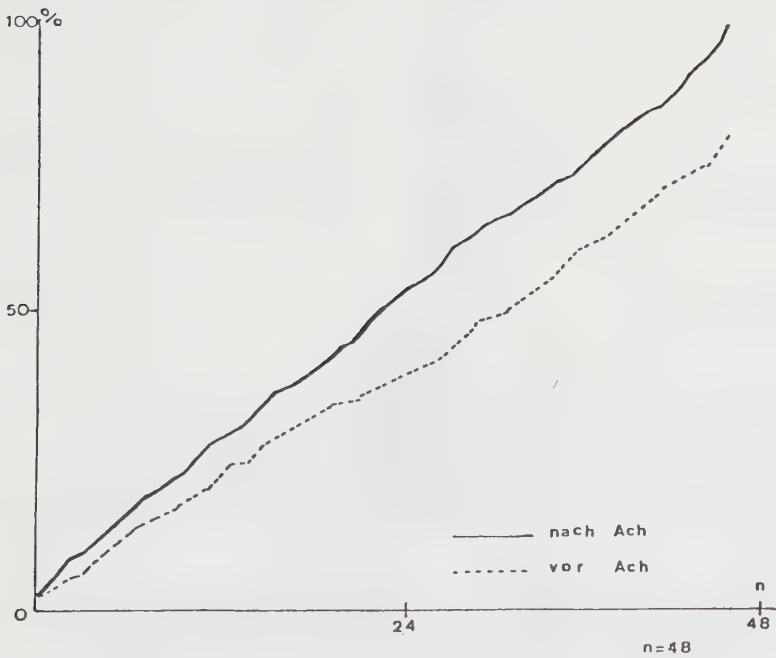


Abb. 6 Kumulative Darstellung der Meßergebnisse bei 48 Patienten mit Bronchitis.

2.1.4 Patienten mit Asthma bronchiale

76 Patienten mit klinisch und durch Allergenprovokation diagnostiziertem Asthma bronchiale wurden untersucht. 72 Patienten zeigten auf die Ach-Inhalation eine Zunahme des Atemwegswiderstandes, während bei 4 Patienten eine Abnahme beobachtet wurde (Abb. 7). In der kumulativen Darstellung (Abb. 8) ist es sehr deutlich, daß sich die Werte vor und nach Ach-Inhalation unterscheiden.

Die statistische Auswertung ergab:

	n	Mittelwert	Standardabweichung
vor Ach	76	0,253	$\pm 0,094 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$
nach Ach	76	0,636	$\pm 0,422 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

t-Wert = 8,25

F-Wert = 20,04

Der Anstieg ist signifikant ($p < 0,001$). Der F-Test zeigt, daß die Werte nach Inhalation im Gegensatz zu den Ruhewerten signifikant streuen. Das weist auf eine nicht einheitliche Reaktion in dieser Patientengruppe hin.

Dieses Ergebnis des F-Tests macht eine differenzierte Betrachtung erforderlich. Die Häufigkeitsverteilung der Atemwegswiderstandsveränderungen ergibt 3 Häufigkeitsgipfel (Abb. 9):

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Gruppe I $\Delta R_t < 0,37$	49	0,145	$\pm 0,100 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$
Gruppe II $0,37 < \Delta R_t < 0,90$	17	0,597	$\pm 0,120 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$
Gruppe III $0,9 < \Delta R_t$	10	1,181	$\pm 0,186 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

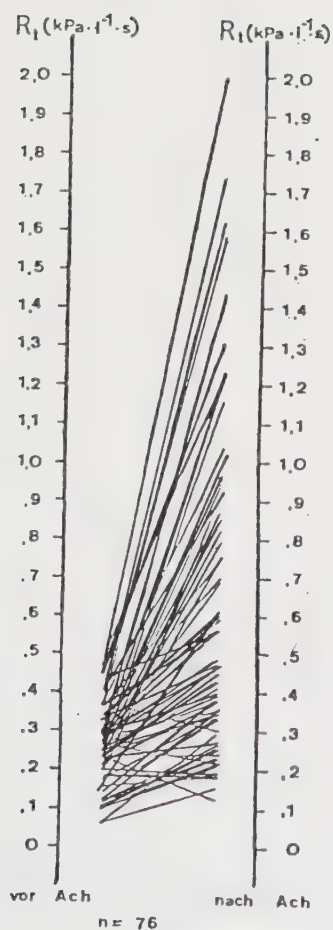


Abb. 7 Meßergebnisse bei 76 Asthma bronchiale Patienten. Atemwegswiderstand vor und nach Acetylcholin-Inhalation.

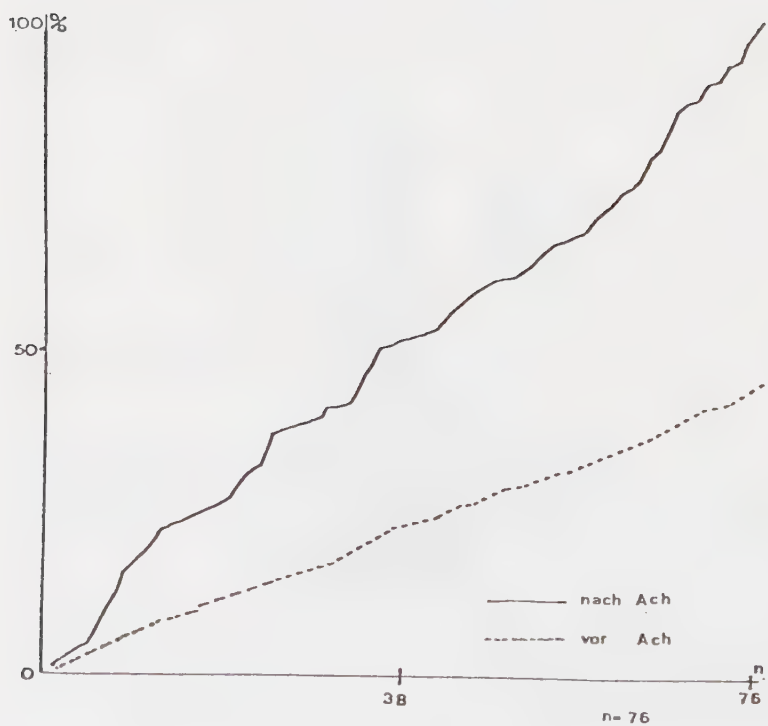


Abb. 8 Kumulative Darstellung der Meßergebnisse bei 76 Patienten mit Asthma bronchiale.

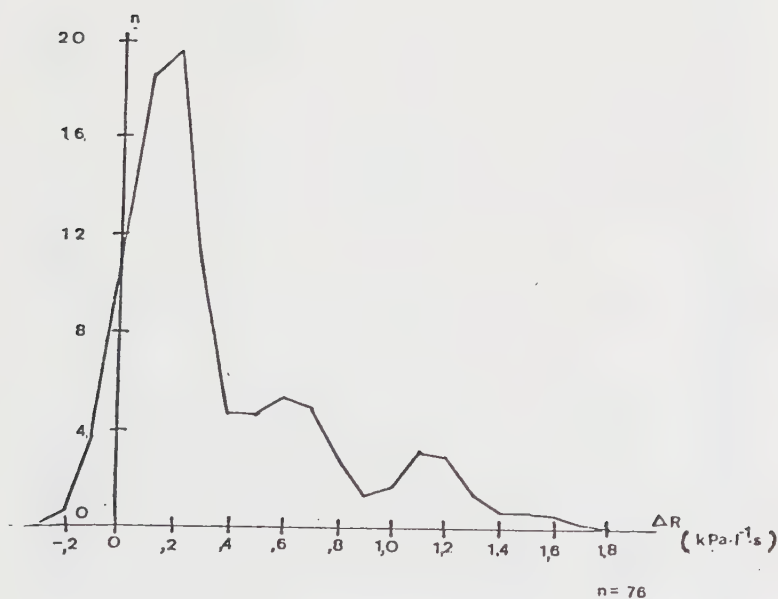


Abb. 9 Häufigkeitsverteilung von ΔR_t -Werten bei 76 Patienten mit Asthma bronchiale.

2.2 Vergleich der Kollektive

In Tabelle 1 sind alle Ergebnisse der statistischen Auswertung zusammengefaßt. Alle Kollektive antworteten auf die Ach-Inhalation mit einem signifikanten Atemwegswiderstandsanstieg ($P < 0,001$).

Die Streuungsbreite der Meßwerte nach Ach-Inhalation nahm bei der Gruppe der nicht obstruktiven Lungenkranken und der Gruppe der Asthma-Patienten signifikant zu ($P < 0,01$), während sie bei der Gruppe der Rhinitis- und Bronchitis-Kranken keine signifikante Zunahme zeigte.

	n	Mittelwert $\pm$ Standardab- weichung	R _t vor Ach	Mittelwert $\pm$ Standardab- weichung	Anstieg	Zunahme der Streuungs- breite	Mittelwert von $\Delta R_t \pm$ Standard- abweichung
Rhinitis-Gruppe	16	0,214 $\pm$ 0,087	R _t nach Ach	0,293 $\pm$ 0,078	s (P < 0,001)	n.s.	0,078 $\pm$ 0,082
Andere Lungenkranke ohne Obstruktion	49	0,223 $\pm$ 0,088		0,274 $\pm$ 0,134	s (P < 0,001)	s (P < 0,01)	0,051 $\pm$ 0,090
Bronchitis-Gruppe	48	0,216 $\pm$ 0,080		0,286 $\pm$ 0,105	s (P < 0,001)	n.s.	0,069 $\pm$ 0,096
Asthma bronchiale	76	0,253 $\pm$ 0,094		0,636 $\pm$ 0,422	s (P < 0,001)	s (P < 0,01)	0,382 $\pm$ 0,383
Asthma Untergruppen Gruppe I $\Delta R_t < 0,37$	49						0,145 $\pm$ 0,100
Gruppe II 0,37 < ΔR_t < 0,90	17						0,594 $\pm$ 0,120
Gruppe III 0,90 < ΔR_t	10						1,181 $\pm$ 0,345

Tabelle 1: Zusammenfassung von Mittelwerten und Standardabweichungen vor und nach Acetylcholin und von R_t-Anstiegen.

3. Diskussion

3.1 Betrachtung der Einzelgruppe

3.1.1 Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit Rhinitis

Die Patientengruppe mit Rhinitis zeigt ein einheitliches Verhalten auf Ach-Inhalation. Der mittlere Atemwegswiderstandsanstieg ist geringer als bei den anderen Gruppen aber signifikant und die Streuung der Werte bleibt vor und nach der Inhalation weitgehend gleich.

3.1.2 Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit anderen Lungen- erkrankungen jedoch ohne Obstruktion

Der mittlere Anstieg nach Ach-Inhalation ist bei Lungenkranken ohne Obstruktion signifikant. Acetylcholin-Inhalation bewirkt gleichzeitig eine Zunahme der Streuung. Diese Streuungszunahme ist verständlich, wenn man bedenkt, daß sich diese Gruppe aus Patienten mit verschiedenen Krankheiten und uneinheitlicher bronchioler Empfindlichkeit zusammensetzt.

3.1.3 Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit chronischer Bronchitis

Der mittlere Anstieg bei Bronchitis-Kranken ist signifikant. Die Streuungsbreite bleibt nach Ach-Inhalation etwa gleich.

	R _t vor	R _t nach	F-Wert
Bronchitis	0,216 ± 0,080	0,283 ± 0,10	1,71
Rhinitis	0,214 ± 0,087	0,293 ± 0,078	0,8

Wenn man diese Gruppe mit der Gruppe der Rhinitis-Patienten vergleicht, fällt auf, daß der mittlere Anstieg bei der Gruppe der Rhinitis-Patienten geringgradig größer ist als bei Bronchitis-Patienten, während die Streuungsbreite bei Bronchitikern stärker zunimmt als bei der Gruppe mit Rhinitis (F=1,71).

Daraus folgt, daß die beiden Gruppen ein ähnliches Verhalten auf Ach aufweisen, jedoch reagieren die Bronchitis-Patienten deutlich uneinheitlicher (F-Wert bei Bronchitiker doppelt so hoch wie bei Rhinitiker).

3.1.4 Ach-Empfindlichkeit bei Patienten mit Asthma bronchiale

Der mittlere Anstieg des Atemwegswiderstandes nach Acetylcholin-Inhalation ist signifikant ($P < 0,001$); dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten. (23, 52, 53) Es fällt auf, daß die Streuungsbreite nach Ach-Inhalation unverhältnismäßig stark zunimmt ($F = 20,04$). Das weist auf unterschiedliche Reaktionstypen hin (siehe Abb. 9 mit Häufigkeitsverteilung).

Abb. 10 zeigt diese Untergruppen der Asthmatiker in der kumulativen Darstellung. Die Gruppen I und II zeigen ein einheitliches Verhalten ohne stärker abweichende Werte (die kumulative Linie verläuft gerade), während die Gruppe III in sich größere Abweichungen aufweist.

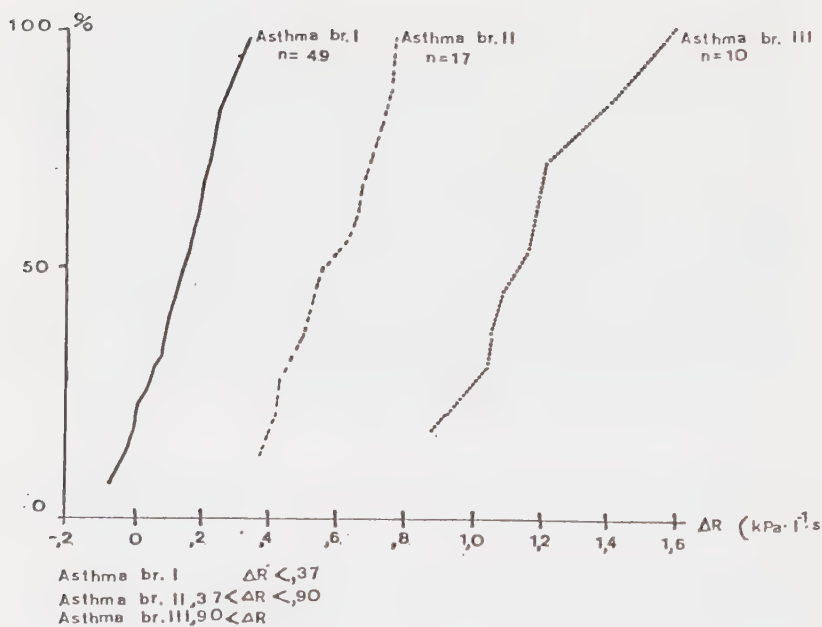


Abb. 10 Kumulative Darstellung der Atemwegswiderstandswerte der 3 Asthmatikergruppen

Gruppe I $\Delta R_t < 0,37 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

Gruppe II $0,37 < \Delta R_t < 0,90 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

Gruppe III $0,90 < \Delta R_t \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

Abzisse: ΔR_t -Wert

Ordinate: relativer Anteil der untersuchten Fälle

Die Gesamtzahl der Einzelkollektive wurde jeweils gleich 100% gesetzt.

3.2 Vergleich der Kollektive

3.2.1 Vergleich der Mittelwerte

Vergleicht man die Ach-Ergebnisse (ΔR_t) der einzelnen Patienten-Kollektive, sowie eines in der Pulmonologischen Abteilung, Innenstadtlinik (Universität München) früher untersuchten gesunden Kollektives (54), ergaben sich folgende Befunde (Tabelle 2).

- a) Die Gruppe der Rhinitis-Patienten und die Gruppe der Bronchitis-Kranken unterscheiden sich bezüglich der Atemwegswiderstandsänderung nicht vom Kollektiv der Gesunden.
- b) Die Gruppe der anderen Lungenerkrankungen ohne Obstruktion unterscheidet sich in dem Atemwegswiderstandsverhalten vom gesunden Kollektiv, jedoch nicht von der Rhinitis-Gruppe und der Bronchitis-Gruppe. /)
- c) Alle drei Untergruppen der Asthma-bronchiale-Patienten weichen stark von den restlichen Gruppen ab. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen sind signifikant bis hoch signifikant (Abb. 11).
- d) In Abb. 12 ist die Gruppe I der Asthma-Patienten mit den restlichen, nicht asthmatischen Gruppen verglichen. Diese kumulative Darstellung zeigt, daß sich insgesamt jedoch eine von den anderen Gruppen abweichende Reaktion ergibt.

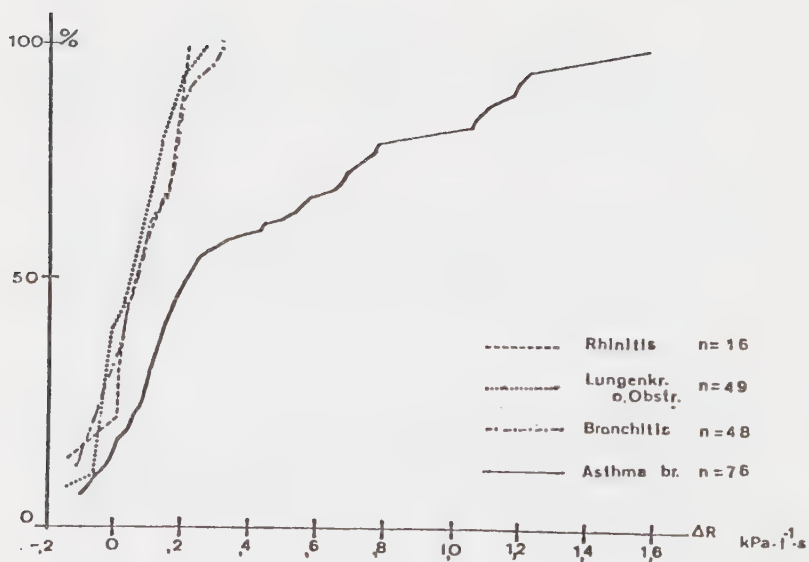


Abb. 11 Gegenüberstellung der kumulativen Darstellung der Meßwerte (ΔR_t) aller untersuchten Kollektive.

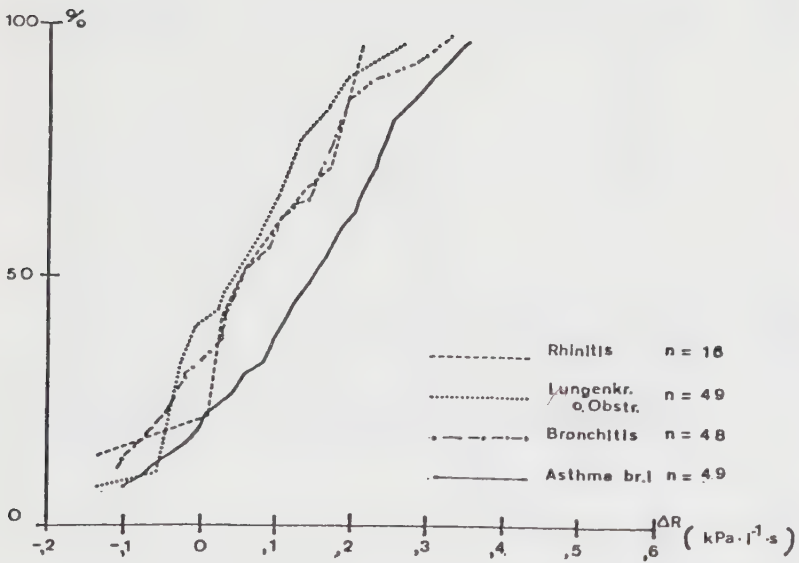


Abb. 12 Kumulative Darstellung von Asthma-Gruppe I ($\Delta R_t < 3,7$) und der nicht asthmatischen Patienten-Kollektive.

n	Gesund	Rhinitiker	andere Lungenkranke o. Obstruktion	Bronchitis	I	II	III
$\Delta R_t \pm S$	51	16	49	48	49	17	10
t-Test	$0,086 \pm 0,085$	$0,078 \pm 0,087$	$0,051 \pm 0,09$	$0,069 \pm 0,096$	$0,145 \pm 0,10$	$0,597 \pm 0,12$	$1,181 \pm 0,15$
Gesund					++	+++	+++
Rhinitiker		$\emptyset$	+	$\emptyset$	+	+++	+++
andere			$\emptyset$	$\emptyset$	+++	+++	+++
Lungenkranke							
o. Obstruktion					+++	+++	+++
Bronchitis					+++	+++	+++
Asthma br. I							
$\Delta R_t < 0,37$							
Asthma br. II							
$0,9 < R_t < 0,37$							
Asthma br. III							
$\Delta R_t > 0,9$							

$\emptyset$ = nicht signifikant

+

++ = $P < 0,01$ signifikant

+++ = $P < 0,001$ signifikant

+++ = Gegen 0 signifikant

Tabelle 2: Vergleich der Mittelwerte von R_t -Anstiegen mittels des t-Tests

3.2.2 Varianzanalyse

Zum Vergleich der Streuung wurden die Varianzen und die F-Test-Werte der Einzelgruppen nebeneinandergestellt (Tab. 3).

In Ruhe streuen die Werte in allen Gruppen nur gering; besonders niedrig ist die Streuung bei den gesunden Personen.

Aus den errechneten F-Werten geht hervor, daß die Zunahme der Streuung nach Ach-Inhalation bei den Gruppen mit anderen Lungenerkrankungen ohne Obstruktion, Asthma bronchiale und gesunde Probanden signifikant ist.

Die Gruppe der Rhinitis-Kranken zeigt im F-Wert mit dem Wert 0,8 die geringste und nicht signifikante Änderung der Streuung.

Verglichen mit der Rhinitis-Gruppe hat die Bronchitis-Gruppe eine doppelt so große Streuungszunahme, die Gruppe der Patienten mit anderen Lungenerkrankungen ohne Obstruktion dreimal, die Gruppe der Gesunden fünfmal und die Gruppe der Asthmatiker eine fast zwanzigmal so große Streuungszunahme nach Ach-Inhalation.

Tabelle 3:

Varianzanalyse der R_t -Anstiege von den untersuchten Gruppen

	Gesunde*(König)	Rhinitis	andere Lungenkranke ohne Obstruktion	Bronchitis	Asthma bronchiale
Varianz vor Ach	0,031	0,075	0,077	0,065	0,089
Varianz nach Ach	0,139	0,060	0,178	0,111	1,784
F	4,48	0,8	2,31	1,71	20,04
Signifikanz der Streuungszunahme	+ ($p < 0,01$)	$\emptyset$	+ ($p < 0,01$)	$\emptyset$	+ ($p < 0,01$)

*Die Ergebnisse dieser Spalte sind der Dissertationsarbeit von König (52) entnommen.

3.3 Klinische Bedeutung

Für die klinische Untersuchung ist es wichtig, die Normgrenze der Acetylcholin-Testung zu bestimmen und zu untersuchen, ob sich dieses Verfahren zur Abgrenzung einzelner Krankheitsbilder eignet und somit die Differential-Diagnose erleichtert.

In Tab. 4 ist für verschiedene R_t Mindestanstiege ($\Delta R_t > 0,15$, $> 0,20$ und $> 0,25$) der Anteil der Responder in den einzelnen Kollektiven wiedergegeben.

Wählt man als Kriterium für einen positiven Acetylcholin-Test $\Delta R_t > 0,15$, so werden 68 % der Asthma-Patienten, aber auch gleichzeitig 37 % der Rhinitis-, 29 % der Bronchitis-Patienten, 18 % der anderen Lungenerkrankten und 16 % der Gesunden erfaßt.

Fordert man $\Delta R_t > 0,20$, so findet sich ein deutlich geringerer Anteil an positiven Ergebnissen (8-25 %) innerhalb der nicht-asthmatischen Patientengruppen, aber auch der Prozentsatz der Asthmatikergruppe nimmt auf 59 % ab.

Setzt man als Grenzwert $\Delta R_t > 0,25$, werden fast genauso viele Nicht-Asthmatiker wie bei Anwendung der Bedingung $\Delta R_t > 0,20$ als positiv erfaßt, während der Anteil der Ach-positiven Asthmatiker gleichzeitig von 59 % auf 45 % abfällt.

Somit ergibt sich für diese 3 Grenzwerte ebenso wie für zusätzlich überprüfte Zwischenwerte keine scharfe Trennung der einzelnen, nach klinischen Gesichtspunkten und umfangreichen Testungen unterteilten Krankheitsbilder.

Tabelle 4: Anzahl der positiven Ach-Ergebnisse in den einzelnen Patientenkollektiven bei Verwendung unterschiedlicher (positiv-, negativ-Grenzen) Grenzwerte für ΔR_t

Kriterium für positiven Ach-Test	n	$\Delta R_t > 0,15$	$\Delta R_t > 0,20$	$\Delta R_t > 0,25$	$\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$
Gesunde (v. König)	51	16 %	8 %	6 %	
Rhinitis	16	37 %	25 %	25 %	
andere Lungenkranke ohne Obstruktion	49	18 %	10 %	10 %	
Bronchitis	48	29 %	17 %	15 %	
Asthma br.	76	68 %	59 %	45 %	

Die für die Diagnostik des Asthma bronchiale wichtigen Kriterien hohe Spezifität und hohe Sensitivität sind noch am ehesten bei $\Delta R_{\text{D}} > 0,20 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ erreicht.

Trotz der nicht ganz befriedigenden Trennschärfe erscheint der Ach-Test aufgrund der einfachen und risikoarmen Durchführbarkeit als Screening-methode bei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale geeignet.

Er erübrigt aber keineswegs die ausführliche Anamnese und allergologische Testverfahren, insbesondere nicht die allergen-spezifische inhalative Provokation; in besonderem Maße gilt dies für die Fälle mit negativem Ach-Test.

4. Schlußfolgerung

Aus den statistischen Berechnungen geht hervor, daß die Reaktion auf Acetylcholin in den Patientengruppen Asthma bronchiale und andere Lungenkranke ohne Obstruktion sehr unterschiedlich ausfällt. Mehr als die Hälfte der Asthmatiker weisen auf Ach-Inhalation eine abnorme Reaktion ($\Delta R_t > 0,20 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$) auf, ebenso 8 % - 25 % der anderen Kollektive. Der Mittelwert der Asthmatiker unterscheidet sich signifikant von dem der anderen Kollektive.

Die Varianzanalyse ergibt eine signifikante Zunahme der Streuung in den Gruppen der Gesunden, der anderen Lungenkranken ohne Obstruktion und der Asthmatiker, während die Gruppen der Rhinitis- und Bronchitis-Patienten keine signifikante Zunahme der Streuung nach Ach-Inhalation zeigen.

Somit eignet sich dieses Verfahren als einfacher Screening-Test zur Diagnose des Asthma bronchiale. Zusätzliche Untersuchungen, wie spezifische bronchiale Provokationstests und RAST sind erforderlich, um das allergische Asthma bronchiale von den anderen Krankheitsbildern abzugrenzen.

III. Spezifische Provokation mit Allergenen

A. Closing Volume

1. Methodik

1.1 Durchführung der Allergenprovokation

Zunächst wurden bei jedem Patienten R_t und IGV im Ganzkörperplethysmographen bestimmt. Nur bei normalen oder geringpathologischen Meßgrößen erfolgte die Testung. Die Patienten inhalierten mit Hilfe eines Verneblers (Pari-Inhalierboy) die Kontrolllösung (Lösungsmittel der Allergene : 0,9 % NaCl - 0,4 % Phenol); sodann wurden die Messungen wiederholt. Wenn auf das Lösungsmittel keine Bronchialobstruktion eintrat, erfolgte anschließend die spezifische Provokation.

Die Provokationstestung wurde je nach Schweregrad der Symptome und Intensität der früheren Allergenexposition mit 1 ml der auf $1/100$ bis $1/1000$ verdünnten Standardlösung (Firma Bencard) begonnen. Der Patient atmete mittels des obengenannten Verneblers die Allergenlösung in steigender Konzentration und Menge bis maximal 1 ml der 10-%igen Standardlösung ein.

1.2 Versuchsanordnung

Das Closing Volume (CV) wurde mittels der Single-breath Stickstoff-Austauschkurve bestimmt.

Der Patient atmet hierbei nach maximaler Expiration (bis zum Residualvolumen) aus einer Spirometerglocke 100-%iges O_2 - Gas bis zur Totalkapazität ein. Anschließend atmet er langsam bis zum Residualvolumen aus.

Das Registriergerät (Firma Jaeger, Würzburg) zeichnet das ausgeatmete Volumen auf der x- und die durch Massenspektrometrie bestimmte N_2 -Konzentration auf der y-Achse auf (Abb. 13).

Aus dem Kurvenverlauf lassen sich folgende Größen berechnen:

$$CV/VK = \frac{\text{Phase IV (CV)}}{VK} \quad \text{in \%}$$

$$N_2\% = \text{Stickstoff-Konzentration in \%}$$

$$\Delta N_2\% = \text{N}_2\text{-Konzentrations-Veränderung in Phase III dividiert durch das registrierte Volumen der Phase III.}$$

Parallel zur Bestimmung des Closing Volumes werden (in randomisierter Reihenfolge) mittels volumenkonstanter Ganzkörperplethysmographie R_t (Atemwegswiderstand in $kPa \cdot l^{-1} \cdot s$) und IGV (intrathorakales Gasvolumen in ml) gemessen (Firma Jaeger, Würzburg).

Die Messungen wurden vor Allergen-Inhalation (Ruhewert) und zu folgenden Zeitpunkten nach Allergen-Inhalation durchgeführt: 3. - 7. Minute, 1. Stunde, 3. Stunde, 5. Stunde und 7. Stunde.

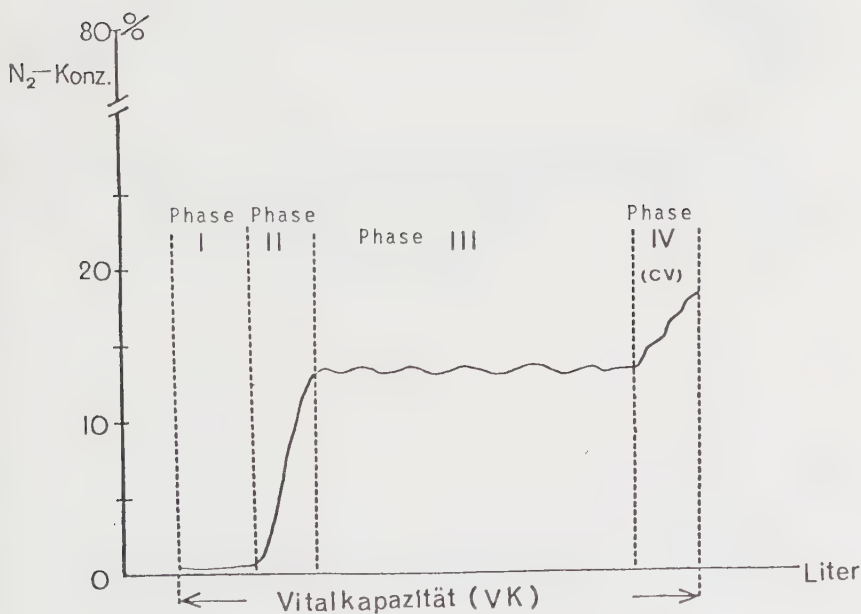


Abb. 13 Single-Breath Stickstoffaustauschkurve
 Phase I repräsentiert das Totraum-Gas
 Phase II eine Mischung vom Totraum-Gas mit alveolärem Gas
 Phase III alveoläres Gas, und
 Phase IV als Closing Volume bezeichnetes, aus den apikalen Segmenten abströmendes Gasvolumen.

1.3 Probanden

Insgesamt führten wir 100 Provokationsproben bei 100 Patienten durch. Zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

Allgemeine und ausführliche allergologische

Anamnese

Hauttest

RAST

IgE-Bestimmung

allgemeine internistische Untersuchung

Lungenfunktionsprüfung (VK, FEV₁, RV, TC, R_{aw}, DLCO)

Unspezifische Provokation mit Acetylcholin

2. Ergebnisse

2.1. Vergleich aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes

2.1.1 Korrelation zwischen den Meßgrößen CV , $\Delta N_2\%$, R_t , IGV und VK

In 34 % der Messungen war die Phase IV nicht sicher nachzuweisen, da in diesen Fällen end-expiratorisch kein N_2 -Anstieg (Knickbildung in der N_2 -Auswaschkurve) festgestellt werden konnte (Abb. 14). Mc Carthy (64, 65) bezeichnete dies als "Rising".

In den folgenden Abbildungen 15 bis 24 wurde versucht, alle erfaßten Parameter miteinander zu korrelieren. In keinem Fall ergab sich eine enge Korrelation zwischen den jeweils gegenübergestellten Meßgrößen.

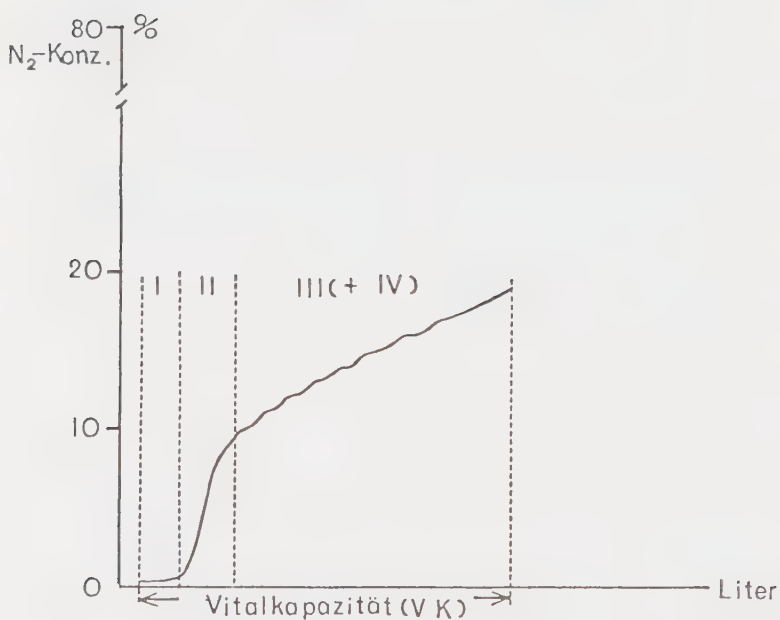


Abb. 14 Schematische Darstellung einer N_2 -Auswaschkurve in der die Grenze zwischen Phase III und Phase IV nicht festgestellt werden kann.

CV % (Phase IV/VC)

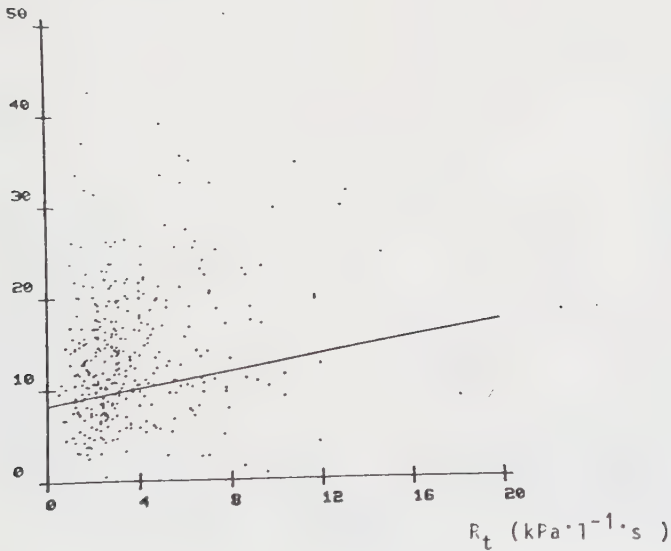


Abb. 15 Korrelation zwischen R_t ($\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$) und CV/VK (%) bei 517 Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die lineare Regressionskurve:

$$\text{CV} = 8,30 + 0,44 \cdot R_t$$

Korrelationskoeffizient: $r = 0,14$

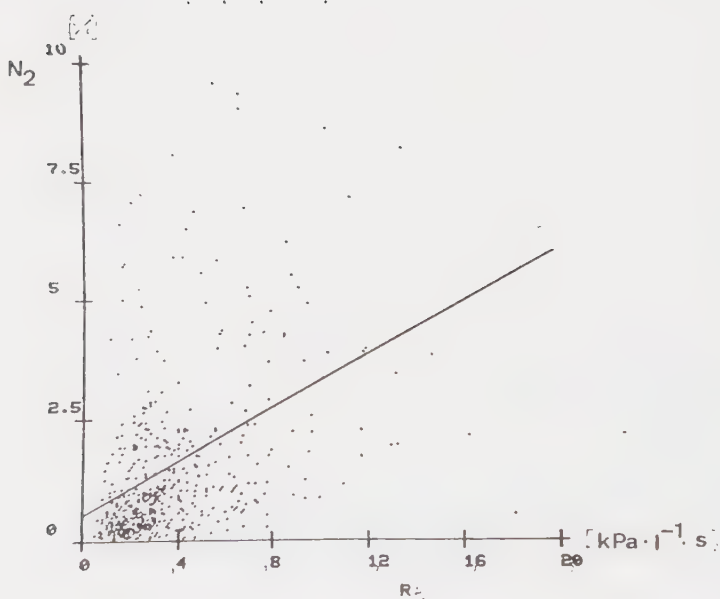


Abb. 16 Korrelation zwischen R_t und $\Delta N_2\%$ bei 517
Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben
ist die lineare Regressionskurve:
 $\Delta N_2\% = 0,52 + 0,28 \cdot R_t$
Korrelationskoeffizient: $r = 0,36$

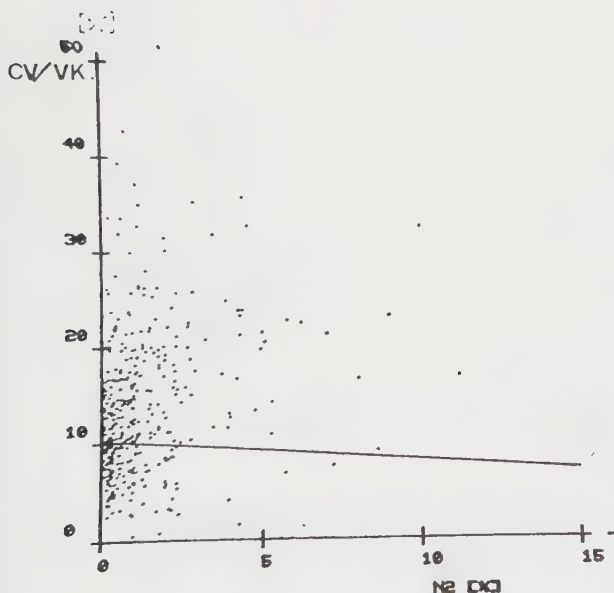


Abb. 17 Korrelation zwischen $\Delta N_2\%$ und CV/VK bei 520 Wertepaaren. Angegeben ist die lineare Regressionskurve:

$$CV/VK = 10,32 + (-0,21) \cdot \Delta N_2\%$$
 Korrelationskoeffizient: $r = -0,049$

Der optische Eindruck, daß die Regressionskurve der Verteilung der Punkte nicht entspricht, entsteht aufgrund der Anordnung der 0-Punkte, die sich auf der Skizze befinden.

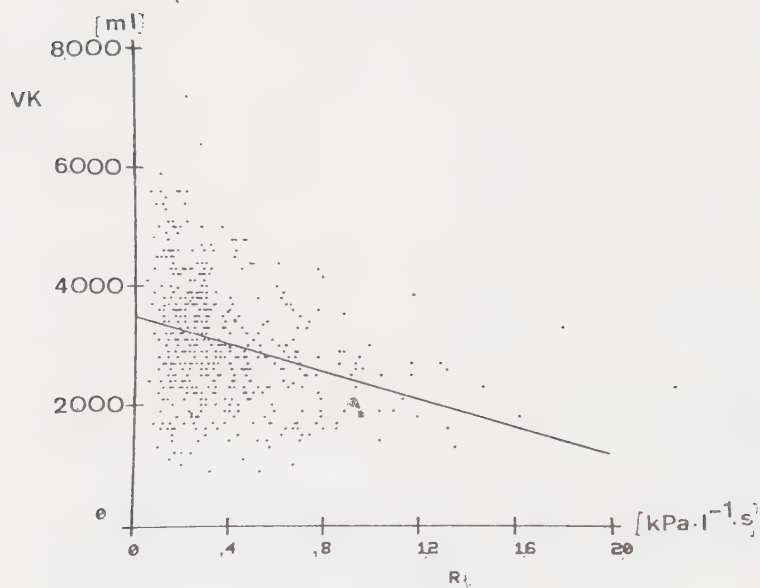


Abb. 18 Korrelation zwischen VK und R_t bei 514 Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die lineare Regressionskurve:

$$VK = 3,50 + (-0,12) \cdot R_t$$

Korrelationskoeffizient: $r = -0,299$

IGV [mL]

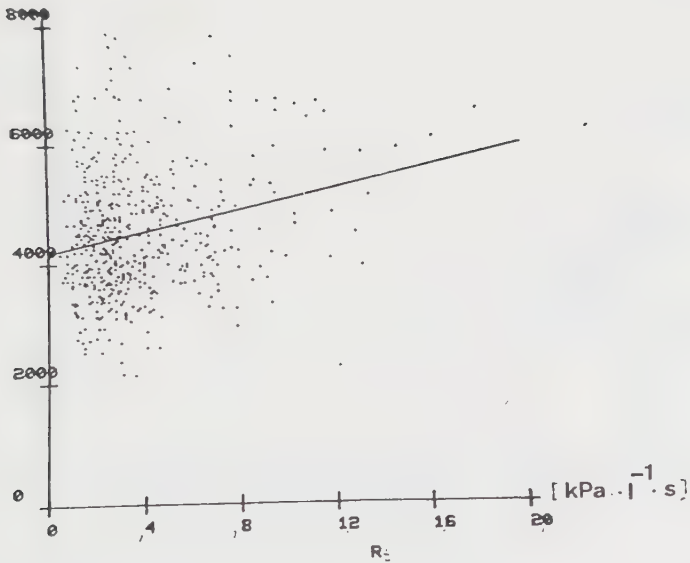


Abb. 19 Korrelation zwischen R_t und IGV bei 517 Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die lineare Regressionskurve/
$$\text{IGV} = 4185 + 90,8 \cdot R_t$$

Korrelationskoeffizient: $r = 0,23$

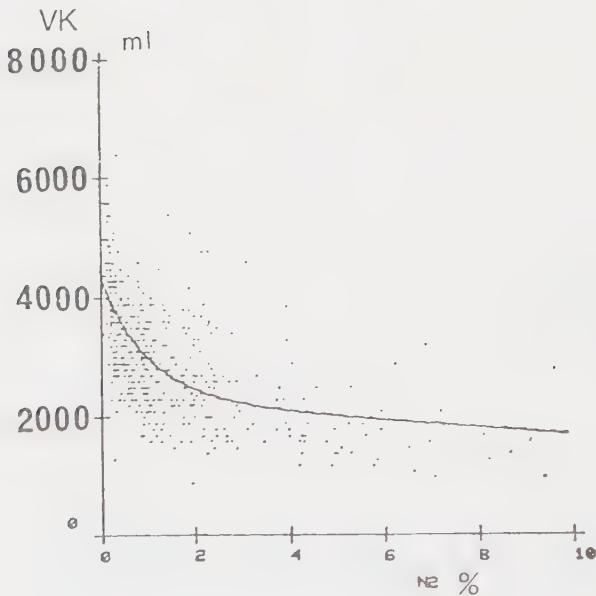


Abb. 20 Korrelation zwischen $\Delta N_2\%$ und VK bei 520 Wertpaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die Regressionskurve.
$$VK = 2,33 + 1,99 \cdot e^{-(\Delta N_2\%)} + (-0,06) \cdot (\Delta N_2\%)$$
Korrelationskoeffizient: $r = 0,64$

IGV [ML]

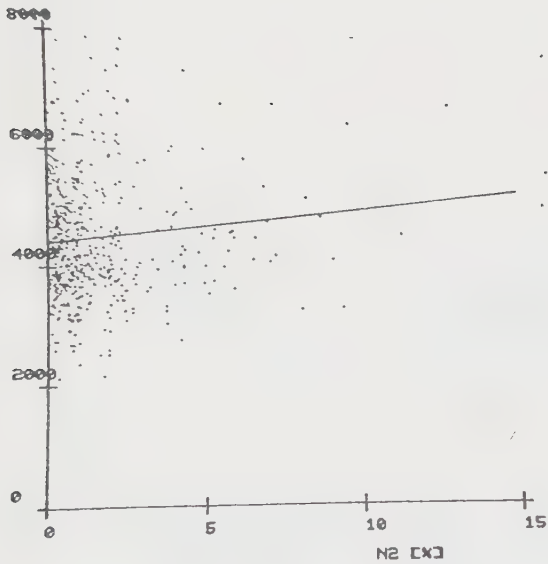


Abb. 21 Korrelation zwischen $\Delta N_2\%$ und IGV bei 520 .
Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben
ist die lineare Regressionskurve:
$$IGV = 4415,4 + 54,1 \cdot \Delta N_2\%$$

Korrelationskoeffizient: $r = 0,099$

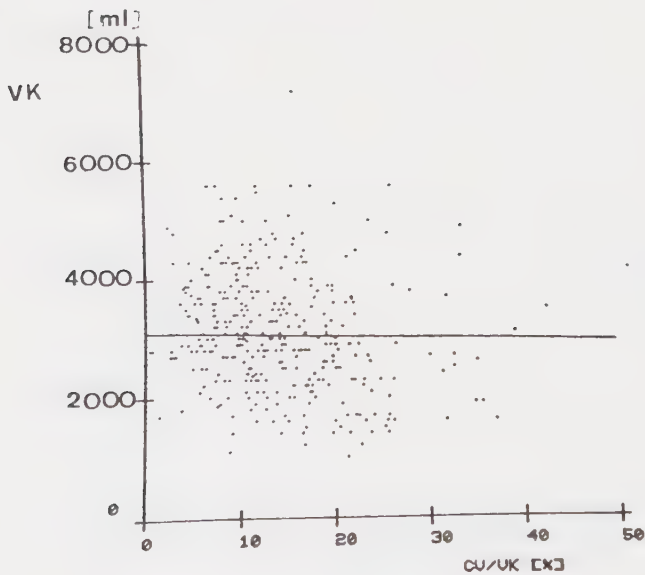


Abb. 22 Korrelation zwischen CV/VK und VK bei 520 Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die lineare Regressionskurve:
 $VK = 3,11 + (-3,26) \cdot CV/VK$
Korrelationskoeffizient: $r = -0,28$

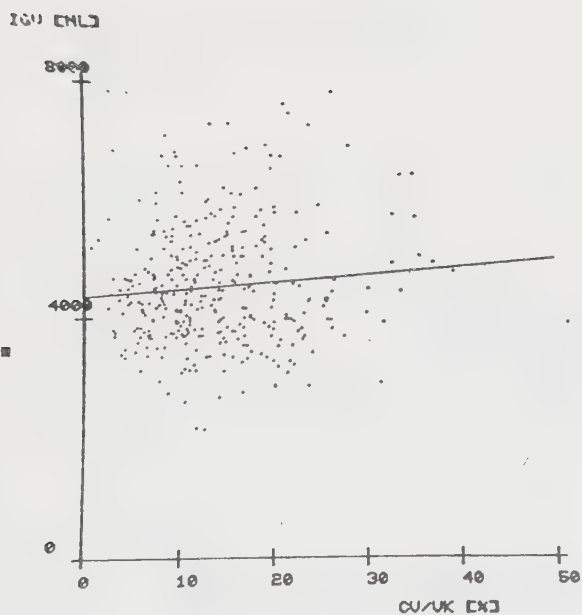


Abb. 23 Korrelation zwischen CV/VK und IGV bei 520 Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die lineare Regressionskurve:
$$\text{IGV} = 4362,2 + 13,7 \cdot \text{CV/VK}$$

Korrelationskoeffizient: $r = 0,11$

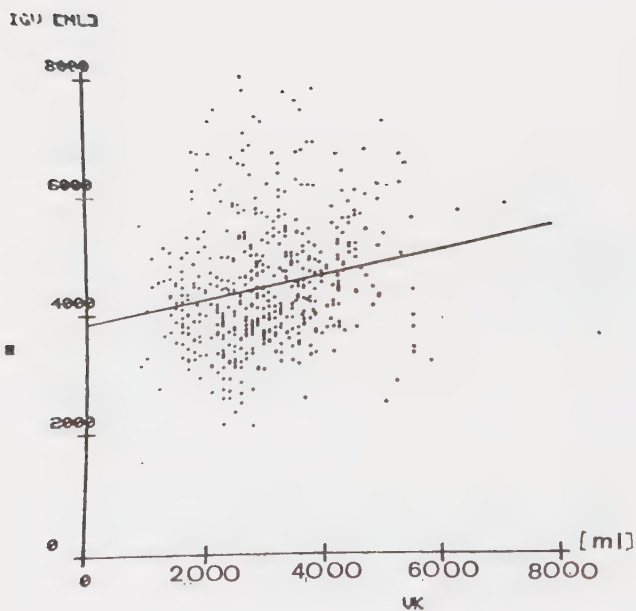


Abb. 24 Korrelation zwischen VK und IGV bei 520 Wertepaaren (Parallelmessungen). Angegeben ist die lineare Regressionskurve:

$$\text{IGV} = 3848 + 211,7 \cdot \text{VK}$$

Korrelationskoeffizient: $r = 0,19$

2.1.2 Closing Volume im Vergleich mit $\Delta N_2\%$

In 34 % der Messungen war CV nicht abgrenzbar. Eine nähere Betrachtung dieser Fälle ist von Interesse, da ein derartiger Kurvenverlauf auch ein Hinweis auf eine inhomogene Verteilung und somit auf ein großes Closing Volume sein kann.

Im folgenden werden die $\Delta N_2\%$ -Werte bei nachweisbarem CV verglichen mit den $\Delta N_2\%$ -Werten bei nicht nachweisbarem CV.

		Mittel-	Standard-
	n	wert	abweichung
$\Delta N_2\%$ mit nachweisbarem CV	367	1,335 $\pm$	1,568
$\Delta N_2\%$ ohne nachweisbarem CV	145	2,194 $\pm$	2,918

Daraus folgt: F-Wert = 3,612

Hieraus ist deutlich, daß die $\Delta N_2\%$ -Werte bei Messungen ohne nachweisbarem CV signifikant mehr streuen als die $\Delta N_2\%$ -Werte bei nachweisbarem CV ($P < 0,01$).

2.2 Vergleich der jeweils zum selben Zeitpunkt gemessenen Parameter.

Wir berechneten für jeden Meßzeitpunkt Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Parameter. (Tabelle 5)

Die Abbildung 25 zeigt, daß Vitalkapazität (VK) und intrathorakales Gasvolumen (IGV) während der Testung im Mittel weitgehend unverändert bleiben.

Der Atemwegswiderstand (R_t) und $\Delta N\%$ stiegen im Mittel nach Allergen-Inhalation deutlich an, fielen nach der 1. Stunde ab und stiegen in der 7. Stunde wieder an. Die beiden Werte erreichten während des siebenstündigen Beobachtungszeitraums nach Provokation nicht mehr das Ausgangsniveau.

Die Mittelwerte des Closing-Volumes (CV) korrelieren im Verlauf mit keinem der anderen Meßparameter (Abb. 25).

Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichung der einzelnen Parameter
für jeden Meßzeitpunkt

Meßparameter	Einheit	Ruhe	3.-7. Minute nach Allergen- inhalation	1. Stunde	3. Stunde	5. Stunde	7. Stunde
VK	(ml)	$3350 \pm$	1100	$2890 \pm$	1040	$2980 \pm$	980
IGV	(ml)	$4344 \pm$	970	$4794 \pm$	1146	$4451 \pm$	1010
R_t	(kPa·l ⁻¹ ·s)	$0,26 \pm$	$0,14$	$0,59 \pm$	$0,40$	$0,367 \pm$	$0,234$
CV/VK	(%)	$8,93 \pm$	$7,96$	$10,59 \pm$	$9,17$	$10,46 \pm$	$10,73$
Δ^{N_2}	(%)	$0,97 \pm$	$1,40$	$2,20 \pm$	$2,56$	$1,52 \pm$	$2,17$
						$1,41 \pm$	$1,85$
						$1,57 \pm$	$2,30$
						$1,89 \pm$	$1,97$

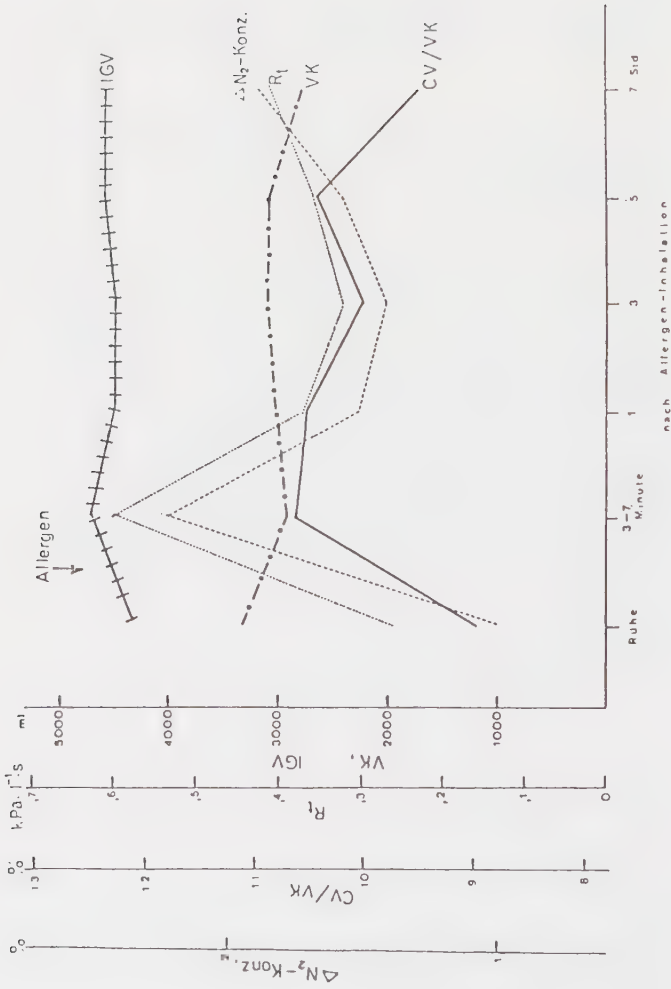


Abb. 25 Zeitliches Verhalten der Mittelwerte von CV, N₂, R_t, IGV und VK bei 100 Allergenprovokationen.

3. Diskussion

3.1 Vergleich aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes.

Nach den Untersuchungen von Mac Lean und Mead (1967) liegt der Hauptsitz des Strömungswiderstands im Bereich der zentralen Atemwege mit einem Durchmesser über 2 mm. Die peripheren Atemwege mit einem kleineren Durchmesser bilden einen verhältnismäßig kleinen Anteil an der Gesamt-Resistance (69).

Die Erhöhung des peripheren Strömungswiderstandes kann lange Zeit bestehen und ausgedehnt sein, ehe eine Resistance-Veränderung nachweisbar ist. Auch im beschwerdefreien Intervall sind bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale funktionelle Veränderungen der peripheren Atemwege festzustellen.

Dollfuß und Mitarb. (3) haben den terminalen Anstieg der N_2 -Konzentration in der Ausatemluft mit dem Beginn des Atemwegsverschlusses in den abhängigen Lungen-Partien in Zusammenhang gebracht und verwendeten erstmals den Begriff "Closing-Volume". Sie verstanden darunter jenes Lungenvolumen in den abhängigen Lungenpartien, dessen Ventilation aufgrund eines Verschlusses der kleinen Atemwege sistiert.

Es ist bekannt, daß das Closing Volume bei asymptomatischen Asthmakranken verglichen mit einem gesunden Kollektiv erhöht ist.

Das Closing Volume ist auch erhöht bei Patienten mit Herzinfarkt (42) Leberzirrhose (82) Kyphoskoliose (22) Adipositas (47) und angeborenen Herzfehlern. Das zeigt, daß das Closing Volume keine hohe Spezifität besitzt.

Frühere Untersuchungen von Collins und Cochrane (15, 16) zeigten ähnlich wie unsere Messungen nur eine geringe Korrelation zwischen Closing Volume und spirometrischen Meßgrößen wie VC, FEV₁ und R_t.

Schindel(83)stellte eine gleichgerichtete Beziehung zwischen Closing Volume und Vitalkapazität fest, während Resistance und intrathorakales Gasvolumen (IGV) einen geringeren Zusammenhang zeigten.

Die einmalige Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) sagt nichts über die Ventilierbarkeit von Lungenvolumina aus, es werden global die Werte des Residualvolumens und des expiratorischen Reservewolumens umfaßt. Ein in Verlaufsmessungen nachweisbarer Anstieg des IGV nach inhalativer Provokation ist als Zeichen einer akuten Lungenüberdehnung anzusehen.

Wie Abb. 25 zeigt, weist das IGV allerdings selbst während des Höhepunkts der bronchialobstruktiven Sofortreaktion nur eine geringe Änderung auf; es handelt sich somit im Vergleich mit den anderen Parametern um eine wenig sensitive Meßgröße. Entsprechendes gilt für die Vitalkapazität (VK).

Die bodyplethysmographische Messung des Atemwegswiderstands umfaßt weitgehend die Veränderung der Bronchien mit einem Durchmesser von über 2 mm; es ist daher verständlich, daß dieser Parameter keine enge Korrelation mit dem die peripheren Atemwege erfassenden "Closing Volume" zeigt. (46)

In dieser Untersuchung korreliert $\Delta N_2\%$ mit keinem der anderen Parameter (VK, IGV, R, CV).

Der horizontale Verlauf des Alveolar-Plateaus (Phase III) ist nach Untersuchungen von Buist ein Zeichen für die gleichmäßige Ventilation und Verteilung (11). Nach Interpretation dieser Arbeitsgruppe korreliert die Steilheit der Phase III mit der inhomogenen Ventilation. $\Delta N_2\%$ zeigt daher die qualitative Differenz der Belüftung, während die anderen Parameter mehr oder weniger quantitative Aussagen über die Bronchialeinengung zulassen.

Die nähere Betrachtung und der Vergleich zwischen $\Delta N_2\%$ und CV (siehe 2.1.2) zeigen, daß die Streubreite der $\Delta N_2\%$ -Werte bei nicht nachweisbarem CV signifikant größer ($P < 0,01$) ist, als die der $\Delta N_2\%$ -Werte bei nachweisbarem CV. Für diese größeren Streuungen sind folgende Ursachen zu berücksichtigen.

- Wenn der Patient nicht bis zum Residualvolumen ausatmet, ist der $\Delta N_2\%$ -Wert niedrig, wobei CV nicht in Erscheinung tritt.
- Wenn eine inhomogene Verteilung und somit ein ausgedehntes Closing Volume vorhanden ist, liegt ein hoher $\Delta N_2\%$ -Wert vor; Closing Volume tritt also bereits in Phase III in Erscheinung und nicht als eigenständige Phase IV.

3.2 Vergleich der Meßwerte im zeitlichen Verlauf nach Allergen-Provokation.

McCarthy, McFadden und Levine (65, 66, 58) stellten die periphere Veränderung bei allergen-induzierten Asthma bronchiale im beschwerdefreien Intervall fest. Wenn die allergische Reaktion vor allem in den peripheren kleinen Bronchien stattfinden sollte, wäre die qualitative und quantitative Erfassung dieser Veränderung, insbesondere während der inhalativen Allergen-Provokation von besonderem Interesse.

Zeitliche Veränderung des "Closing Volume " nach Allergen-Provokation.

Aus Tabelle 5 und Abb. 25 ist ersichtlich, daß das Closing Volume entgegen der Erwartung einen relativ uneinheitlichen Verlauf zeigt.

Der mittlere Anstieg nach der Allergen-Provokation ist eindeutig, aber die Streuung der Werte ist zu allen Zeitpunkten groß. Eine der Ursachen für die große Streuung stellt die steil verlaufende Phase III dar, welche beim erhöhten Atemwegswiderstand und bei inhomogener Verteilung besonders häufig vorkommt. (11, 18, 26)

Die Differenzierung des Übergangs zwischen Phase III und Phase IV ist dabei erschwert. McCarthy (64) befaßte sich ausführlich mit dieser Nicht-Differenzierbarkeit und nannte sie "Rising". Er interpretierte sie als Widerspiegelung einer Verteilungsstörung.

Die Vergleiche zwischen Closing Volume und Atemwegswiderstand ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes (Abb. 15) und zwischen Closing Volume und Atemwegswiderstandsanstieg (Tab. 5) lassen keinen statistisch zu sichernden Zusammenhang erkennen.

Veränderung von $\Delta N_2\%$ in Phase III

Die mittlere Veränderung von $\Delta N_2\%$ verlief fast parallel zur Veränderung des Atemwegswiderstandes R_t . Gleich nach der Allergen-Inhalation zeigte die Phase III im Mittel den steilsten Verlauf.

Allgemein wird die Steilheit der Phase III ($\Delta N_2\%$) als Ausdruck der segmentalen Entleerung und der peripheren Inhomogenität gedeutet. (4, 8, 12)

Demedts(24) interpretierte sogar den Anfang von Phase III als den Anfang von Phase IV, wenn $\Delta N_2\%$ bei VK von 0,75 bis 1,25 l mehr als 2 % beträgt.

Alle obstruktiven Atemwegserkrankungen verursachen eine inhomogene Gasverteilung in den Alveolen und eine ungleichmäßige Entleerung der Alveolen, so daß die Zunahme von $\Delta N_2\%$ nach positiver Allergen-Reaktion erwartungsgemäß ist.

Veränderung von Atemwegswiderstand (R_t)

Die ganzkörperplethysmographische Methode hat sich seit mehr als 15 Jahren zur Durchführung der inhalativen Allergen-Provokation bewährt. Im Mittel ist die R_t -Veränderung am höchsten unmittelbar nach Allergen-Inhalation.

Die Zunahme des Atemwegswiderstands nach der 5. - 7. Stunde ist Ausdruck der in ca. 25 % der Testungen zu beobachtenden verzögerten bronchialobstruktiven Reaktionen.

Veränderungen von VK und IGV

Im Mittel zeigten diese beiden Parameter nur unwesentliche Schwankungen und keine sichere Korrelation zu CV, $\Delta N_2\%$ und R_t .

4. Schlußfolgerung

Die Allergen-Provokation erfordert eine genügend empfindliche und praktikable Untersuchungsmethode, welche nicht nur die Veränderung der großen Bronchien erfaßt, sondern auch die periphere Veränderung früh erkennen läßt.

Die Bestimmungen des Closing Volumes zeigten:

- a) Die CV-Bestimmung ist einfach durchführbar.
- b) Die Auswertung des CV ist aufgrund unterschiedlicher Atemkurven der einzelnen Patienten in etwa $1/3$ der Fälle nicht oder nur eingeschränkt möglich.
- c) Wenn ein CV in der Messung nicht nachzuweisen ist, sind zwei mögliche Ursachen zu diskutieren:
 - mangelhafte Mitarbeit des Patienten,
 - ein sogenanntes "Rising-Phänomen" aufgrund der ausgedehnten Inhomogenität der Gasverteilung.
- d) Die Veränderung der Phase IV (CV) verläuft in den ersten Stunden nach Allergen-Provokation parallel zu der Veränderung des Atemwegswiderstands. Das heißt, daß die Obstruktion sowohl zentral als auch peripher liegt.
- e) Der weitere Verlauf bis zur 7. Stunde ist im Mittel indifferent und nicht sicher interpretierbar.
- f) In Fällen, die ein hohes CV, jedoch einen normalen oder nur leicht erhöhten Atemwegswiderstand aufweisen, muß eine im Vordergrund stehende periphere Atemwegsobstruktion angenommen werden, die ganzkörperplethysmographisch nicht oder nur ungenügend erfaßt wird.

Die zusätzliche Betrachtung von $\Delta N_2\%$ ergibt folgendes Bild:

- a) Die $\Delta N_2\%$ -Messung ist einfach durchführbar.
- b) Eine intensive Mitarbeit seitens des Patienten ist nicht erforderlich.
- c) Die Auswertung von $\Delta N_2\%$ bereitet keine Schwierigkeiten.
- d) Während der Allergen-induzierten Bronchialobstruktion verhält sich $\Delta N_2\%$ im Mittel ähnlich wie der Atemwegswiderstand R_t .
- e) Bei der näheren Betrachtung der Beziehung zwischen $\Delta N_2\%$ und CV ergibt sich, daß in den Fällen mit fehlendem CV der mittlere $\Delta N_2\%$ -Wert deutlich stärker ausgeprägt ist als bei Fällen mit nachweisbarem CV. Das bestätigt die Annahme, daß das Fehlen der terminalen $N_2\%$ -Erhöhung (CV) ein Ausdruck der ausgedehnten Inhomogenität ist. Andererseits weist die große Streubreite darauf hin, daß eine Untergruppe ein anderes Verhalten des $\Delta N_2\%$ zeigt; hierbei handelt es sich sehr wahrscheinlich um jene Patienten, die wegen mangelnder Mitarbeit CV nicht mehr ausatmen.
- f) Die $\Delta N_2\%$ -Bestimmung ergibt in der Mehrzahl der Fälle keine wesentliche zusätzliche Information zu den Ganzkörperplethysmographen-Untersuchungen in der Allergen-Provokation. Die Obstruktion der großen Bronchien bewirkt offensichtlich eine schlechte Mischung der Atemluft und damit eine ausgedehnte Inhomogenität.

Insgesamt läßt sich festhalten:

- A) Summarisch betrachtet zeigen die mittels N_2 -Auswaschkurve ermittelten Verlaufskurven von $N_2\%$ und CV ein gleichartiges Verhalten wie R_t (ganz ähnlicher Zeitverlauf der Mittelwertkurven in Abb. 25).
- B) Schlechte Korrelation zwischen R_t und $N_2\%$ und CV andererseits ($r = 0,36$ bzw. $r = 0,14$) weist auf eine unterschiedliche Lokalisation der Bronchialobstruktion hin. In Fällen mit deutlich unterhalb der Regressionsgeraden gelegenen Meßwertpaaren (R_t stark erhöht, $N_2\%$ und CV relativ wenig erhöht) ist eine vorwiegend zentrale Bronchialobstruktion anzunehmen (Ausnahme: CV wird nicht mehr ausgeatmet). Meßwertpaare, die deutlich oberhalb der Regressionsgeraden liegen, ($N_2\%$ bzw. CV stark erhöht, R_t wenig erhöht) sprechen für eine im Vordergrund stehende periphere Obstruktion.
- C) Aus B) folgt, daß sich für die Provokationstestung in einem Teil der Fälle die N_2 -Auswaschkurve besser eignet (periphere Reaktion), während in anderen Fällen mittels des Ganzkörperplethysmographen eine verlässliche Beurteilung möglich ist (zentrale Reaktion). In der Mehrzahl der Untersuchungen findet sich in beiden Methoden ein gleichartiges Verhalten, d.h., sowohl Ganzkörperplethysmographie als auch die N_2 -Auswaschkurve eignen sich in diesen Fällen für die Provokationstestung.
- D) Nach unseren Erfahrungen sollte jedoch R_t oder davon abgeleitete Größen (z.B. $R = R_t \times \text{IGV}$) bei der Beurteilung von Provokationstestungen grundsätzlich der Vorzug eingeräumt werden, da
- a) R_t einen sehr empfindlichen Parameter der Bronchialobstruktion darstellt (siehe Abb. 25);

- b) die R_t -Meßwerte besser als die Meßwerte anderer Verfahren (CV, $N_2\%$) reproduzierbar sind;
- c) die Messung für den Patienten wenig belastend und weitgehend von dessen Mitarbeit unabhängig ist.

In den relativ seltenen Fällen, in denen das Ganzkörperplethysmographie-Ergebnis von den klinischen Befunden und der Anamnese abweicht und der Verdacht auf vorwiegend periphere Bronchialobstruktion besteht, sollte die Provokation unter zusätzlicher Verwendung der N_2 -Auswaschkurve erforderlich werden.

B. Oszillatorische und ganzkörperplethysmographische
Messung des Atemwegswiderstands bei allergeninduzierter
Bronchialobstruktion.

Die Bestimmung des Atemwegswiderstands im Ganzkörperplethysmographen zählt zu den apparativ aufwendigen Untersuchungen in der Lungenfunktion.

Auf besonderes Interesse stieß ein neues, einfaches und preiswertes oszillatorisches Verfahren zur Messung des Atemwegswiderstandes. (79, 80, 86, 87)

Ziel dieser Untersuchung war es, die Zuverlässigkeit dieses neuen Meßprinzips anhand von Verlaufskontrollen während bronchialer Allergen-Provokationen zu überprüfen. Als Vergleichsmethode sollte die bewährte Ganzkörperplethysmographie dienen.

1. Methodik

1.1. Allergen-Provokation

Die Allergen-Provokation erfolgte entsprechend den Bedingungen bei den Messungen des "Closing Volumes" (siehe unter III. A 1.1. der Beschreibung von Allergen-Provokation).

1.2. Messung des Atemwegswiderstands

1.2.1 totale Resistance R_t

Die Veränderungen des Atemwegswiderstands wurden während der spezifischen Provokation mit dem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen der Firma Jaeger/Würzburg, erfaßt.

1.2.2 Oszillatorische Resistance R_{os}

Die oszillatorische Resistance R_{os} wurde mittels Siregnost FD 5 bestimmt (Abb. 26). Das Kleingerät ermöglichte eine einfache Messung des Strömungswiderstandes des Atemtraktes. Es arbeitet nach einer speziellen Oszillationsmethode: Der Proband atmet praktisch unbehindert durch einen Referenzwiderstand (Z_o), der durch einen Schlauch mit genau definierten Abmessungen realisiert ist. Am Mundstück wird ein kleiner, mit 10 Hz oszillierender Volumenstrom angeschlossen, der sich entsprechend dem Widerstandsverhältnis zwischen dem Atemtrakt und dem Referenzwiderstand aufteilt. Der dabei entstehende Wechseldruck wird im Gerät erfaßt und ausgewertet. Der Atemtraktwiderstand ist ohne Umrechnung an einem Zeigerinstrument ablesbar (86, 87, 79).

Meßzeiten: Ruhewert

sofort nach Allergen-Inhalation

dann in Abständen von 10-60 Minuten

bis zur 5. bzw. 7. Stunde nach Provokation

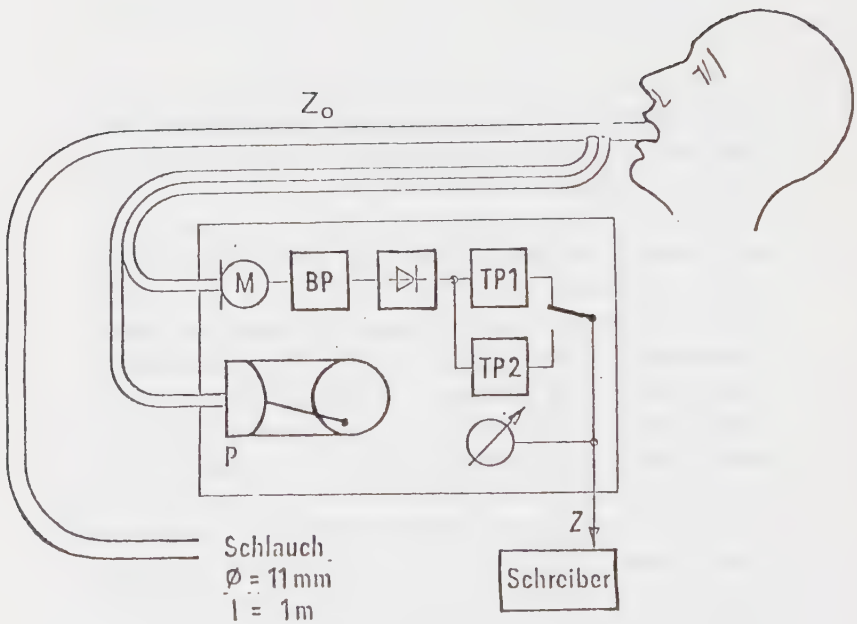


Abb. 26: Siregnost FD 5 (Siemens)

Z_o = Referenzwiderstand

M = Mikrofon

BP = Signalverarbeitung

TP 1 = Signalverarbeitung

TP 2 = Signalverarbeitung

P = Oszillationsgenerator

1.3. Probanden

In die Untersuchungen einbezogen sind 120 Patienten mit asthmatischen Beschwerden und meist mehrfach positiven allergologischen Hauttestbefunden.

Die aufgrund der anamnestischen Angaben, der RAST- und Hauttest-Ergebnisse vermuteten krankheitsauslösenden Allergene wurden in insgesamt 206 inhalativen Provokationsprüfungen bezüglich ihrer aktuellen klinischen Bedeutung untersucht.

2. Ergebnisse

2.1. Vergleich aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes.

2.1.1 Korrelation zwischen ganzkörperplethysmographischem (R_t) und oszillatorischem (R_{os}) Atemwegswiderstand.

Im ganzkörperplethysmographischen Bereich $R_t < 0,32 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ liegen die Meßwerte nach der oszillatorischen Methode (R_{os}) um ca. 0,17 Einheiten höher als die R_t -Vergleichswerte (Abb. 27).

Im Bereich zwischen $R_t > 0,32$ bis $1,0 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ sind R_{os} und R_t etwa gleich, allerdings streuen die Werte erheblich. Bei schwerer Bronchialobstruktion ist R_{os} nahezu immer kleiner als R_t .

Die Gleichung der Regressionsgeraden durch alle Meßwertpaare lautet:

$$R_{os} = 0,31 + 0,62 \cdot R_t; \quad r = 0,79$$

Im Bereich $R_t < 0,32$, $R_t > 1,0 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ treten Abweichungen von dieser linearen Gleichung auf.

Die Beziehung zwischen ganzkörperplethysmographischen und oszillatorischen Werten kann besser wiedergegeben werden durch ein Polynom 2. Grades:

$$R_{os} = 0,24 + 0,97 \cdot R_t^2; \text{ multipler Korrelationskoeffizient } R = 0,81.$$

Die Anwendung von Polynomen höheren Grades ergibt keinen weiteren Vorteil.

Für Frauen und Männer sind die Regressionskurven unterschiedlich (Abb. 28):

$$R_{os} = 0,28 + 0,89 \cdot R_t - 0,20 \cdot R_t^2 \text{ (Frauen) bzw.}$$

$$R_{os} = 0,22 + 0,98 \cdot R_t - 0,30 \cdot R_t^2 \text{ (Männer); d.h.}$$

Frauen haben im gesamten Meßbereich höhere oszillatorische Werte. Die Differenz ist für alle Koeffizienten signifikant ($P < 0,01$).

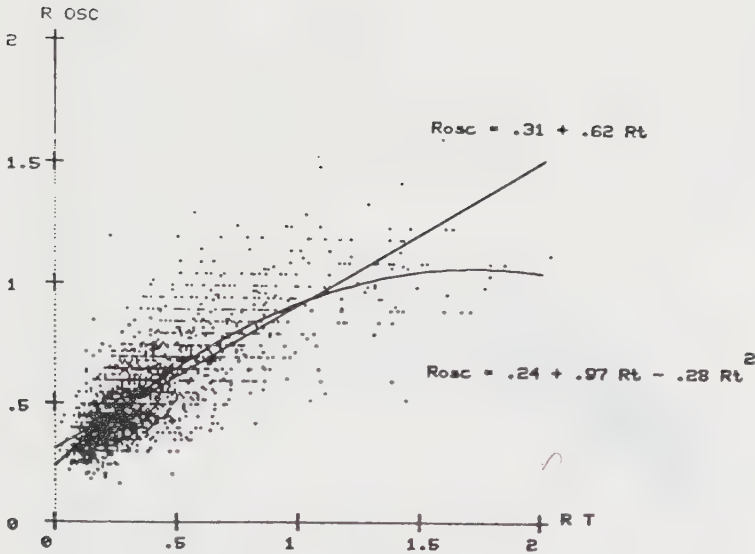


Abb. 27 Korrelation zwischen ganzkörperplethysmographischem (R_t) und oszillatorischem (R_{os}) Atemwegswiderstand bei 2659 Parallelbestimmungen (Frauen und Männer). Angegeben sind die lineare und die quadratische Regressionsgleichung. R_{os} und R_t in $\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$.

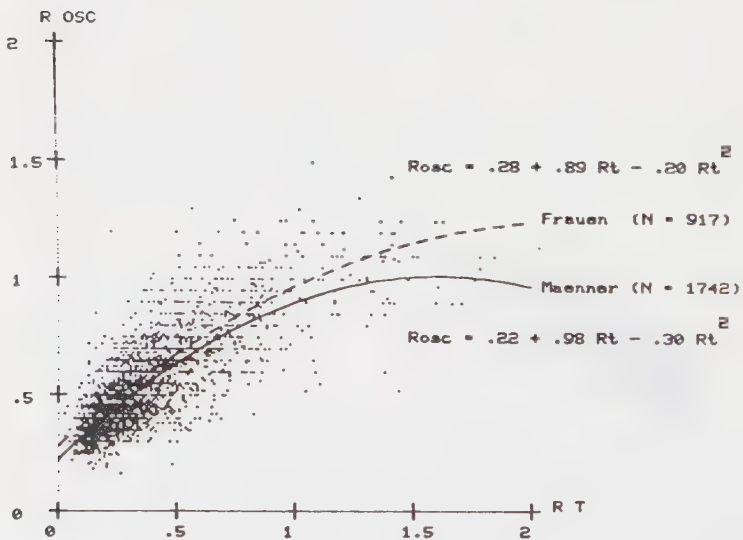


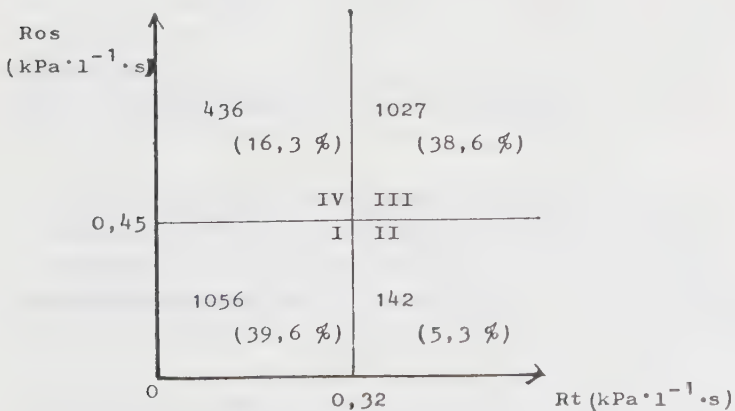
Abb. 28. Gegenüberstellung der quadratischen Regressionskurven von Frauen und Männern. Die Differenz ist für alle Koeffizienten der Regressionsgleichungen signifikant ($P < 0,01$).

Das intrathorakale Gasvolumen (IGV) zeigt bei der Betrachtung aller Meßwerte eine schwache Abhängigkeit von R_t ($r = 0,21$); die Korrelation mit R_{os} ist noch geringer ($r = 0,15$). Die Korrelation zwischen R_{os} und R_t ist besser als zwischen R_{os} und der Kenngröße $R_t \cdot IGV$ (spezifische Resistance).

2.1.2 Ermittlung der Normgrenze für R_{os} mittels Vierfeldertafeln.

Unter Zugrundelegung bestimmter R_t -Grenzwerte wurde mit Hilfe von Vierfeldertafeln jener R_{os} -Grenzwert gesucht, für den in beiden Meßverfahren die wenigsten unterschiedlichen Testbeurteilungen vorlagen (Felder II und IV).

Für den ganzkörperplethysmographischen Grenzwert $R_t = 0,32 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ ergab sich eine entsprechende oszillatorische Impedanz von $0,45 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und folgende Meßwertverteilung auf der Vierfeldertafel (Tab. 6).

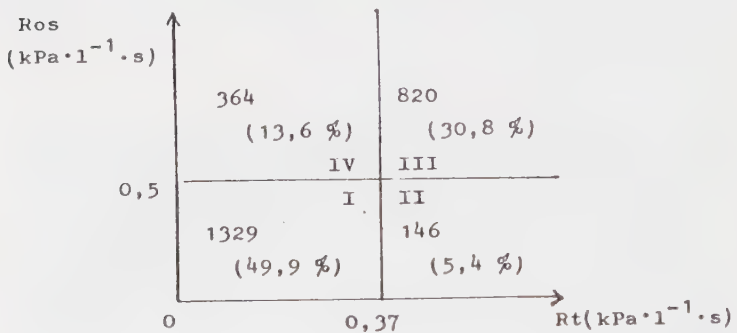


Tab. 6 Vierfeldertafel für R_t -Grenze $= 0,32 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und für R_{os} -Grenze $= 0,45 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

Der Quadrant II enthält pathologische ganzkörperplethysmographische Werte, denen ein normaler oszillatorischer Atemwegswiderstand entspricht.

Im Quadranten IV befinden sich Werte mit erhöhten oszillatorischen Atemwegswiderstand bei nicht pathologischem Wert nach Ganzkörperplethysmographie.

Zum Vergleich ist in Tab. 7 die Meßwertverteilung für die Grenzen $Rt = 0,37 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und $Ros = 0,5 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ wiedergegeben.



Tab. 7 Vierfeldertafel für $Rt\text{-Grenze} = 0,37 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und für $Ros\text{-Grenze} = 0,50 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

In Tab. 8 sind die Ergebnisse der 2659 Parallelmessungen unter Zugrundelegung von 2 verschiedenen Grenzwertpaaren in je 4 Gruppen mit unterschiedlicher Konstellation der Rt und Ros -Befunde unterteilt.

			Rt $\leq$ 0,32	Rt $\geq$ 0,37
			Ros $\geq$ 0,45	Ros $\leq$ 0,50
I	Rt = nicht pathologisch		39,6 %	49,9 %
	Ros = nicht pathologisch			
III	Rt = pathologisch		38,6 %	30,8 %
	Ros = pathologisch			
II	Rt = pathologisch		5,3 %	5,4 %
	Ros = nicht pathologisch			
IV	Rt = nicht pathologisch		16,3 %	13,6 %
	Ros = pathologisch			

Tab. 8 Die übereinstimmenden und nichtübereinstimmenden Testergebnisse je nach eingesetzten Grenzwertpaaren.

In den Gruppen I und III befinden sich die Meßwerte, die in den beiden Methoden ein Übereinstimmendes Ergebnis zeigen. Bei der höher gesetzten Grenze ($Rt \geq 0,37$, $Ros \geq 0,50$ kPa $\cdot$ l $^{-1}\cdot$ s) ist die Übereinstimmung 80,7 % und damit höher als die 78,2 %ige Übereinstimmung bei der Grenze ($Rt \geq 0,32$, $Ros \geq 0,50$ kPa $\cdot$ l $^{-1}\cdot$ s).

2.2 Vergleich der beiden Methoden in der Allergen-Provokation.

2.2.1 Korrelation zwischen Rt und Ros unter Berücksichtigung des Meßzeitpunktes.

Die Regressionskurven durch Meßwerte zu den einzelnen Zeitabschnitten nach Allergen-Provokation zeigten keine signifikante Differenz zur Regressionskurve durch sämtliche Werte ohne Berücksichtigung vom Meßzeitpunkt (Abb.27).

2.2.2 Ermittlung der Grenze für positive Provokations- testung für Ros.

Zur Ermittlung der oszillatorischen Meßwertver-
änderung, die zur Unterscheidung von positiven
und negativen Provokationsproben verwendet werden
sollte, wurden mittels 4-Feldertafeln für die fol-
genden R_t -Mindestanstiege (a-d) die korrespondieren-
den Ros-Änderungen gesucht und dann die Häufigkeit
einer in beiden Methoden gleichlautenden Testbe-
reich ermittelt (positives oder negatives Provo-
kationsergebnis):

a) $\Delta R_t \geq 0,3 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

b) $\Delta R_t \geq 0,35 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$

c) 100-%iger Anstieg gegenüber dem Ruhewert

d) 150-%iger Anstieg gegenüber dem Ruhewert

Hierbei finden sich in Tab. 9 dargestellte Überein-
stimmungsquoten.

Tabelle 9 Übereinstimmung von 199 Provokationstest-Ergebnissen in
Ganzkörperplethysmographie (Rt) und oszillatorischem
Meßverfahren (Ros).

Kriterium	a) $\Delta Rt \geq 0,30$ $\Delta Ros \geq 0,23$	b) $\Delta Rt > 0,35$ $\Delta Ros > 0,24$	c) $\Delta Rt > 100 \%$ $\Delta Ros > 50 \%$	d) $\Delta Rt > 150 \%$ $\Delta Ros > 60 \%$
Rt positiv Ros positiv	34,9 %	31,5 %	35 %	26,6 %
Rt negativ Ros negativ	47 %	49,5 %	49 %	59,6 %
Rt positiv Ros negativ	10,1 %	8,7 %	6,3 %	8,2 %
Rt negativ Ros positiv	7,7 %	10 %	9,2 %	5,3 %

2.2.3 Zeitlicher Verlauf von Ros und Rt vor und nach positiver Allergen-Provokation.

Die Abbildung 29 zeigt die Mittelwerte beider Methoden in Fällen mit positiver Sofortreaktion ($\Delta Rt > 0,35 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$). Im Mittel liegen ihre Maxima am selben Zeitpunkt, und die mittlere Reaktionszeit ist gleich; allerdings sind die oszillatorisch gemessenen Veränderungen sowohl absolut als auch relativ geringer als die ganzkörperplethysmographischen.

Ganzkörperplethysmographische und oszillatorische Meßwerte unterscheiden sich bei Spätreaktionen, die zum Teil mit interstitiellen Lungenveränderungen einhergehen können, nicht wesentlich von denen der Sofortreaktion (Abb. 30).

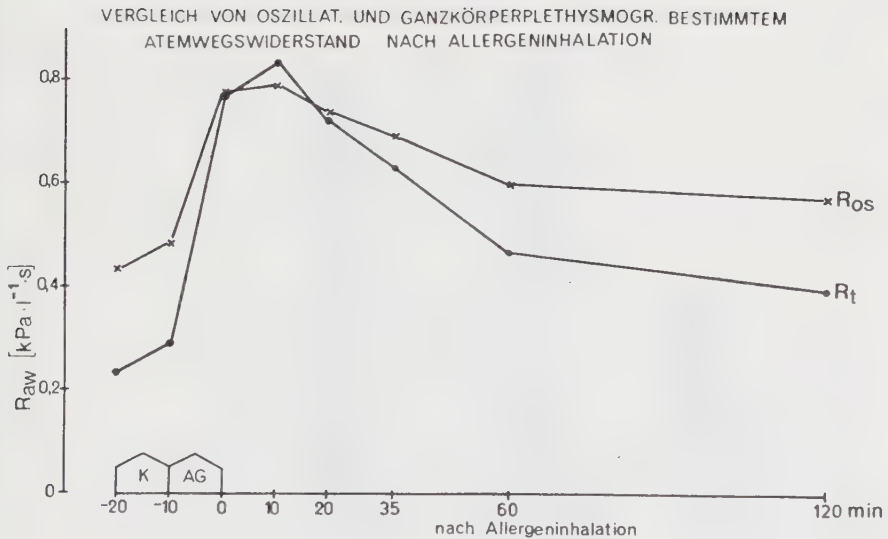


Abb. 29 Zeitliches Verhalten der Mittelwerte von ganzkörperplethysmographischen und oszillatorischen Meßwerten bei 82 positiven Allergen-Provokationen (Sofort-Reaktionen). Als Kriterium einer positiven Provokation wurde ein R_t -Anstieg von mindestens $0,35 kPa \cdot l^{-1} \cdot s$ gegenüber dem Wert nach Lösungsmittelinhalation gefordert. K = Kontrollinhalation (Lösungsmittel). AG = Allergeninhalation.

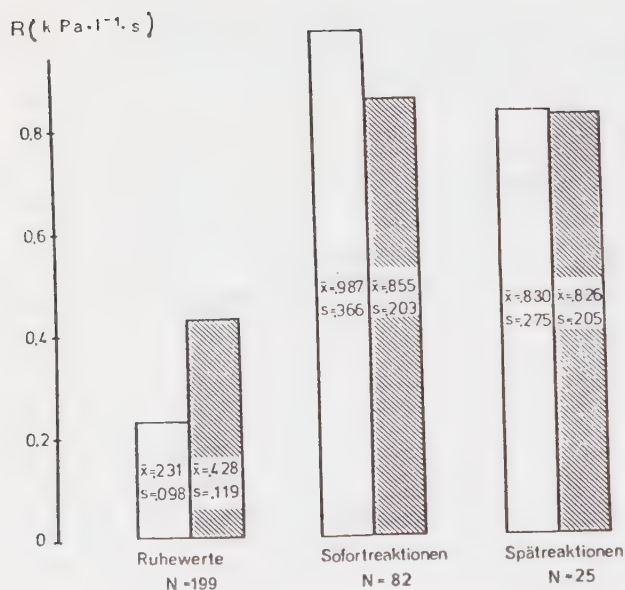


Abb. 30 Bestimmung des Atemwiderstands im Ganzkörperplethysmographen (helle Säulen) und mit der Oszillationsmethode (dunkle Säulen); Vergleich der Ruhewerte und der Maximalwerte von Sofort- und Spätreaktionen bei 199 Allergen-Provokationen.

3. Diskussion

3.1 Vergleich beider Methoden ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunktes.

Als wesentliche Ursache für die differierenden Werte in beiden Verfahren sind folgende Tatsachen zu berücksichtigen:

- 1) Der Wirkwiderstand von Lunge und umgebendem Gewebe, insbesondere Thoraxwand, wird bei der Oszillationsmethode miterfaßt. Dadurch können die Unterschiede im unteren Meßbereich, evtl. auch die zwischen Frauen und Männern erklärt werden.
- 2) Kapazitive und induktive Blindkomponenten des zu messenden Widerstandes bewirken Phasenverschiebungen zwischen Oszillationsdruck und Oszillationsströmung. Dadurch kommt es im oberen Meßbereich zu erheblichen Amplitudenänderungen und wegen der fehlenden/Phasenbestimmung zu Meßwertabweichungen.
- 3) Ros steigt bei starken Bronchialobstruktionen nicht mehr mit zunehmenden R_t an, sondern nähert sich - bedingt durch meßtechnische Eigenheiten - einem Grenzwert.

Nachdem die oszillatorische Methode den Widerstand vom umgebenden Gewebe mitumfaßt, müßten die ganzkörperplethysmographischen ermittelten Werte niedriger liegen als die oszillatorisch erfaßten. Tatsächlich ist Ros im Mittel bis zum Bereich von $R_t = 0,32 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ um 0,17 Einheiten höher als R_t . Diese Differenz ist größer als Angaben in der Literatur. (29, 55, 74, 80)

Wegen der Phasenverschiebung der Oszillationsmethode und der meßtechnischen Eigenheit sind oszillatorische Werte über $0,8 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ nur mehr bedingt brauchbar, wie die Korrelationskurve 2. Grades in Abbildung 27 zeigt; sie können als Orientierung dienen.

Neben dem begrenzten Meßbereich erweisen sich als weitere Nachteile des verwendeten Oszillationsverfahrens:

- 1) Das Intrathorakale Gasvolumen (IGV) kann nicht bestimmt werden.
- 2) Die Informationen aus dem ganzkörperplethymographischen Druckströmungsdiagramm fehlen (z.B. Hinweise auf trapped air, expiratorisches Check-valve-Phänomen).
- 3) Eine willkürliche Beeinflussung des Meßergebnisses durch den Probanden ist für den Untersucher weniger leicht erkennbar, als bei der Ganzkörperplethysmographie.

In dieser Versuchsreihe lag der Korrelationskoeffizient unter Zugrundelegung eines Polynoms 2. Grades bei 0,81. Von anderen Autoren durchgeführte Vergleichsuntersuchungen an kleineren Kollektiven ergeben Korrelationskoeffizienten zwischen 0,5 und 0,88. (29, 55, 74, 86)

Daß die Korrelation nicht höher liegt, ist zu einem Großteil auf die meßtechnische Begrenzung des oberen oszillatorischen Bereichs zurückzuführen (die Regressionskurve 2. Grades verläuft asymptotisch bei $R_{os} = 0,8$).

3.2 Vergleich der Ganzkörperplethysmographen- und Oszillations-Methode unter dem Aspekt der Festsetzung einer Normgrenze für Ros.

Die Schwierigkeit, ein brauchbares Kriterium für die Oszillationsmethode zu ermitteln liegt - wie unter 3.1 bereits diskutiert - an den völlig verschiedenen Meßprinzipien. Zudem gehen bei der oszillatorischen Messung weitere in ihrem Ausmaß nicht genau bekannte Größen ein.

Aus der Tabelle 6 gehen folgende Feststellungen hervor:

- Für $R_t = 0,32 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und einen korrespondierenden $R_{os} = 0,45 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ ergibt sich eine Gesamtübereinstimmung von 78,2 %. In 5,3 % zeigt Ros abweichend vom Ganzkörperplethysmographen einen normalen und in 16,3 % einen erhöhten Atemwegswiderstand.
- Für $R_t = 0,37 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und einen korrespondierenden $R_{os} = 0,50 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ ergibt sich eine Gesamtübereinstimmung von 80,7 %. Ros zeigt in 5,4 % abweichend vom Ganzkörperplethysmographen einen normalen und in 13,6 % einen erhöhten Atemwegswiderstand.

"Falsch negative"^{osz.)} Ergebnisse (Ganzkörperplethysmographen positiv, Oszillationsmethode negativ), die sich in 5,3 bzw. 5,4 % der Fälle ergeben, sind von besonderer klinischer Bedeutung, da sie jene Patientengruppe darstellen, die bei einer einfachen Lungenfunktionsprüfung unter Verwendung der oszillatorischen Methode nicht aufgefallen wären, obwohl R_t bereits Werte über 0,32 bzw. 0,37 $\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ zeigte. Reichel hat darauf hingewiesen, daß solche Befunde auch bei ausgeprägten obstruktiven Lungenemphysem zu finden sind. (80)

Den "falsch positiven" osz. Ergebnissen (Ganzkörperplethysmographen negativ, Oszillationsmethode positiv) kann ein den Mittelwert verfälschender Momentanwert oder ein durch Dehnbarkeitsverlust erhöhter Atemwegswiderstand zugrunde liegen (80, 86, 87).

Nach den Beobachtungen anderer Autoren (79, 80) ist es möglich, durch fortlaufende graphische Registrierung des oscillatorischen Momentanwertes eine Fehlmessung, z.B. infolge von kurzzeitigem Glottisschluß oder von Preßatmung, leicht zu erkennen.

3.3 Vergleich der Ganzkörperplethysmographie und der Oszillations-Methode bei Allergen-Provokationen.

Bisher liegen noch keine statistischen Untersuchungen über die Zuverlässigkeit des oszillatorischen Verfahrens bei Allergen-Provokation vor.

Unter Zugrundelegung von Kriterien absoluter Meßwertänderungen ergibt sich für die Kriterien $\Delta R_t > 0,30 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ und $\Delta R_t > 0,35 \text{ kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$ eine mehr als 80-%ige Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden (Tab. 9). Bei Verwendung einer relativen R-Änderung von $\Delta R_t > 100\%$ bzw. $\Delta R_t > 150\%$ bezogen auf die Ausgangswerte liegt die Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden bei mehr als 84 % (Tab.9).

Auffällig sind 17 von 206 Fälle (8,2 %), die in der bodyplethysmographischen Messung einen Anstieg von über 150 % zeigten, während die Veränderung in der oszillatorischen Methode unter 60 % blieb. Als Ursache für dieses Phänomen ist an eine ausgeprägte Abnahme des intrathorakalen Gasvolumens zu denken, welches in die Berechnung von R_t miteingeht, nicht aber mit dem Oszillationsgerät erfaßt wird.

Die im oszillatorischen Verfahren "falsch positiven" Fälle (ΔR_t negativ, ΔR_{os} positiv) betragen beim Kriterium $\Delta R_t > 100\% - \Delta R_{os} > 50\% = 9,2 \%$, beim Kriterium $\Delta R_t > 150\% - \Delta R_{os} > 60\% = 5,3 \%$.

4. Schlußfolgerung

Die vorliegenden Befunde zeigen, daß der oszillatorisch ermittelte Atemwegswiderstand (R_{os}) nur bedingt mit dem Strömungswiderstand in den Atemwegen oder der ganzkörperplethysmographischen Messung des Atemwegswiderstandes (R_t) vergleichbar ist.

Die Brauchbarkeit des oszillatorischen Meßverfahrens in den inhalativen Provokationsproben hängt von einem gültigen Kriterium für die positive Reaktion ab. Wichtig erscheint die fortlaufende Registrierung.

Bei Vorliegen eines erhöhten Ruhewertes sollte die oszillatorische Methode nicht zur Provokation eingesetzt werden, da sich aufgrund der in Abb. 1 dargestellten Gleichung 2. Grades im oberen oszillatorischen Bereich trotz starker Bronchialobstruktion häufig keine signifikanten R_{os} -Veränderungen erzielen lassen.

Bei nicht eindeutigen R_{os} -Veränderungen sollte die Provokation mit dem Ganzkörperplethysmographen wiederholt werden.

IV Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Reagibilität des Bronchialbaums von 4 Patientengruppen (16 Rhinitis-Patienten, 49 andere Lungenkranke ohne Obstruktion, 48 Bronchitis-Patienten und 76 Patienten mit Asthma bronchiale) mittels inhalativer Acetylcholin-Provokation geprüft.

Die Reaktion auf Acetylcholin (1 %) in den Patientengruppen Asthma bronchiale und andere Lungenkranke ohne Obstruktion fiel sehr unterschiedlich aus. Die Streuungszunahme bei den beiden Gruppen war signifikant ($p < 0,01$).

Der Anstieg des Atemwegswiderstandes war im Mittel bei allen 4 Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Die nähere Betrachtung des R_t -Anstiegs ergab, daß 59 % der Asthmatiker auf Acetylcholin-Inhalation eine abnorme Reaktion ($\Delta R_t > 0,20$) zeigten, während der Anteil solcher Reaktionen in den anderen Patientengruppen nur 8-25 % betrug. Ebenso unterschied sich die Gruppe der Asthmatiker im Mittelwertsvergleich signifikant von den anderen Kollektiven.

Somit eignet sich dieses Verfahren als einfacher Screening-Test in der Diagnostik des Asthma bronchiale. Zusätzliche Untersuchungen, wie spezifische bronchiale Provokationstest oder RAST sind zur weiteren Differenzierung erforderlich.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde versucht, die durch Allergen-Inhalation hervorgerufenen Funktionsänderungen mittels N_2 -Auswaschkurve-Methode (Änderung der N_2 -Konzentration in Phase III und IV) und Oszillationsmethode (Ros) zu erfassen.

Der in 100 Provokationstestungen durchgeführte Vergleich von Closing Volume und $\Delta N_2\%$ mit den Meßgrößen VK, R_t , IGV ergab, daß weder CV noch $\Delta N_2\%$ mit den anderen Parametern eng korreliert. Das zeitliche Verhalten während der Allergen-Provokation von CV und $\Delta N_2\%$ ist im Mittel dem des Atemwegswiderstandes ähnlich.

Das Fehlen der terminalen $N_2\%$ -Erhöhung (CV) in 34 % der Fälle erschwerte die Interpretation der Meßkurve. Der in einem Teilkollektiv nachgewiesene isolierte Anstieg von CV bzw. $\Delta N_2\%$ weist auf eine vorwiegend periphere Bronchialobstruktion hin. In solchen Fällen sollte die ansonsten vorzuziehende ganzkörperplethysmographische Bestimmungsmethode durch die N_2 -Auswaschkurve ergänzt werden.

Abschnitt III dieser Arbeit behandelt die im Rahmen inhalativer Allergen-Provokationstests durchgeführten 2659 Parallelbestimmungen des Atemwegswiderstandes mit Ganzkörperplethysmographie und einem neuen oszillatorischen Meßverfahren.

Die Beziehung zwischen ganzkörperplethysmographischen und oszillatorischen Meßwerten ließ sich über den gesamten Meßbereich durch ein Polynom 2. Grades wiedergeben: $Ros = 0,24 + 0,97 \cdot R_t^2$ ($r = 0,81$). Das zeigt die geringere Empfindlichkeit des Oszillationsverfahrens im oberen Bereich an.

Bei positiven Provokationstests stieg Ros von einem höheren Ausgangsniveau im Mittel deutlich geringer an als R_t . Dies war die wesentliche Ursache dafür, daß Provokationsergebnisse bei Verwendung der Oszillationsmethode nur in ca. 80 % Übereinstimmung mit der Ganzkörperplethysmographie zeigten.

Die oszillatorische Atemwegswiderstands-Messung eignet sich nur als einfach durchzuführende, den Patienten nicht belastende Screening-Methode zur Objektivierung akuter Bronchialobstruktionen leichten bis mittelgradigen Ausmaßes.

1. Aas, K.:
The bronchial provocation test.
Charles C Thomas, Springfield (1975)
2. Amrein, R., Keller, R., Joos, H., Herzog:
Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung
mit der Ganzkörperplethysmographie.
Dtsch.med.Wschr. 94: 1785 (1969)
3. Anthonisen, N.R., Danson, J., Robertson, P.C.,
and Ross, W.R.D.:
Airway closure as a function of age,
Respir Physiol, 8: 58 (1969)
4. Anthonisen, N.R., Robertson, P.C. and Ross, R.D.:
Gravity-dependent sequential emptying of lung regions.
J. Appl. Physiol., 28: 589 (1970)
5. Assem, E.S.K. & McAllen, M.:
Changes in challenge tests following hyposensitization
with mite extract.
Clin. Allergy 3: 161-175 (1973)
6. Benson, M.K., Newberg, L.A., and Jones, J.G.:
Nitrogen and bolus closing volume: Differences
after histamine-induced bronchoconstriction,
J.Appl. Physiol., 38: 1088 (1975)
7. Bjure J, Grimby G, Kasalicky J, et al:
Respiratory impairment an airway closure in patients
with untreated idiopathic scoliosis.
Thorax 25: 451-456 (1970)
8. Bouhuys, A.:
Distribution of inspired gas in the lungs.
Handbook of Physiology-Respiration.
Vol. 1, p715 American Physiological (Society),
Washington D.C. (1964)
9. Buist, A.S., Van Fleet, D.L., an Ross, B.B.:
A comparsion of conventional spirometric tests and
the test of closing volume in an emphysema screening
center.
Am Rev Respir Dis, 107: 735 (1973).
10. Buist, A.S., and Ross, B.B.:
Predicted values for closing volume using a modified
single breath test,
Am Rev Respir Dis, 107: 744 (1973)
11. Buist, A.S., Ross, B.B.:
Quantitative Analysis of the alveolar plateau in the
diagnosis of early airway obstruction.
Amer. Rev. Resp. Dis. 108: 1078 (1973)
12. Buist, S.A.:
The single breath nitrogen test.
New Engl. I. Med. 293: 438 (1975)

13. Busse, W.W.:
Decreased Granulocyte Response to Isoproterenol
in Asthma during upper Respiratory Infections.
Amer. Rev. resp. Dis. 115: 783 (1977)
14. Cade, J.F., Woolcock, A., Rebuck, A.S., and Pain, M.C.F.:
Lung mechanics during provocation of asthma,
Clin Sci, 40: 381 (1971)
15. Cochrane, G.M., Benatar, S.R. Davis, J., Collins,
J.V., and Clark, T.J.H.:
Correlation between tests of small airway function,
Thorax, 29: 172 (1974)
16. Collins, J.V.: Closing volume - a test of small
airway function?
Br J Dis Chest, 67: 1 (1973)
17. Cookson, D.U., and Reed, C. E.:
A comparison of the effects of isoproterenol in the
normal and asthmatic subject,
Am Rev Respir Dis, 88: 636 (1963)
18. Cumming, A., Horsfield, K., Jones, J.G., and Muir, D.C.F.:
The influence of gaseous diffusion on the alveolar
plateau at different lung volumes,
Respir Physiol 2: 386 (1967)
19. Curry, J.J.:
Comparative action of acetyl-beta-methylcholine and
histamine on the respiratory tract in normals, patients
with hay fever, and subjects with bronchial asthma.
J. Clin. Invest., 26: 430 (1947)
20. Curry, J.J. and F.C. Lowell: Measurement of vital
capacity in asthmatic subjects receiving histamine
an acetyl-beta-methyl choline:
a clinical study. J. Allergy 19: 9 (1948)
21. Dautrebande, L., Lovejoy, F., and Constantine, H.:
New studies on aerosols. XI. Comparative study of
some methods used for determining constriction and
dilation of the airways after administering pharma-
vological or dust aerosols:
Sensitivity of the plethysmographic method,
Arch Int Pharmacodyn Ther, 129: 469 (1960)
22. Debelic, M.:
Ein einfacher und registrierbarer inhalativer Provo-
kationstest.
Acta allergol. 23: 103-123.
23. Debelic, M. :
Inhalativer Acetylcholintest bei chronischen un-
spezifischen Atemwegserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 100: 1163, (1975)
24. Demedts, M., Clement, J.C., Stanescu. C. and van
de Woestijne, K.P.:
Inflection point on transpulmonary pressure-volume
curves and closing volume,
J. Appl. Physiol., 38: 228, (1975)

25. Dirnagel, K., Fruhmann, G., Vierhub. S.,:
Erfahrungen und Überlegungen zur körperplethys-
mographischen Messung des Strömungswiderstandes
in den Atemwegen.
Sonderdruck aus "Beiträge zur Klinik und Erforschung
der Tuberkulose und der Lungenkrankheiten" Band 135
(1967) Springer-Verlag
26. Dollfuss, R.E., J. Milic-Emili, D.V. Bates:
Regional distribution of ventilation of the lung
studied with boluses of $^{133}\text{Xenon}$.
Resp. Physiol. 2: 234 (1967)
27. DuBois, A.B., Botelho, S.Y., Bedell, G.N., Marshall,
R., and Comroe, J.H., Jr.:
A rapid plethysmographic method for measuring thoracic
gas volume:
A comparison with a nitrogen washout method for
measuring functional residual capacity in normal subjects,
J Clin Invest. 35: 322 (1956)
28. DuBois, A.B., Botelho, S.Y., and Comroe, J.H., Jr.:
A new method for measuring airway resistance in man
using a body plethysmograph. Values in normal subjects
and in patients with respiratory disease,
J Clin Invest, 35: 327 (1956)
29. DuBois, A.B., A.W. Brody, D.H. Lewis, B.F. Burgessf.jr.:
Oszillation mechanics of lungs and chest in man.
J.appl. Physiol. 8: 587 (1956)
30. Ellis, E.F.:
Correspondence.
J. Allergy, 34: 474 (1963)
31. Engel, L.A., Utz, G., Wood, L.D.M., and Macklem, P.T.:
Ventilation distribution in anatomical lung units,
J Appl Physiol, 37: 194 (1974)
32. Felarca, A.B., and Itkin, I.:
Studies with the quantitative-inhalation challenge
technique. I. Curve of dose response to acetyl-beta-
methylcholine in patients with asthma of known and
un-known origin, hay fever subjects and non-atopic
volunteers,
J Allergy, 37: 223 (1966)
33. Fish, J.E., Rosenthal, R.R., Batra, G., Menkes,
H., Summer, W., Permutt, S., and Norman, P.:
Airway responses to methacholine in allergic
and nonallergic subjects,
Am Rev Respir Dis. 113: 579 (1976)
34. Fish, J.E., Rosenthal, R., Summer, W.R.:
The effect of atropine on acute antigen-
mediated airway constriction in subjects with
allergic asthma.
Amer.Rev.resp.disease 115: 371 (1977)

35. Fruhmann, G., Klötzer-Vierhub, S.,:
Ergebnisse der Ganzkörper-Plethysmographie und ihre
Beziehung zu Erkrankungen der Atmungsorgane.
Sonderdruck aus Verhandlungen der Deutschen Gesell-
schaft für innere Medizin, 73. Kongreß 1967
36. Fuchs, E., Gronemeyer, W. & Ivanoff, I.:
Zur Diagnostik und Beurteilung einer Gewerbeallergie:
Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test zur Ermitt-
lung des aktuellen Antigens bei berufsbedingtem Asthma
bronchiale ("Drucker-Asthma"):
Dtsch.med.Wschr. 81: 339-346 (1956)
37. Gayrard, P., Orehek, J., Grimaud, C., and Charpin, J.:
Bronchoconstrictor effects of a deep inspiration in
patients with asthma,
Am Rev Respir Dis, 111: 433 (1975)
38. Gebb, A.F., Molony, P.A., Klein, E., Aronstam, P.S.:
Sensitivity of Volume isoflow in the detection of mild
airway obstruction.
Amer.Rev.resp. Dis. 112: 401 (1975)
39. Gold, W.M.:
Cholinergic pharmacology in asthma, in Asthma:
Physiology, Immunopharmacology, and Treatment,
K.F. Austen and L.M. Lichtenstein, ed., Academic
Press, New York. p. 169 (1973)
40. Goldmann, M., Knudson, R.J., Mead, J., Peteson,
N., Schwaber, J.R. Wohl, M.E.:
A simplified measurement of respiratory resistance
by forced oscillation.
J. Appl. Physiol. 28: 113 (1970)
41. Gonsior, E., Krüger, M., Meier-Sydow, J.:
Die Durchführung inhalativer Antigen-Provokations-
proben mit Hilfe der ganzkörperplethysmographie.
Acta Allergologica, 31: 283 (1976)
42. Hales CA, Kazemi H:
Small-airways function in myocardial infarction.
N Engl J Med 290: 761-765 (1974)
43. Haydn, S.P., Empey, D.W., Hughes, D.T.D.:
Inhalation challenge tests in asthma: an assessment
of spirometry. maximum expiratory flow rates and
plethysmography in measuring the responses.
Clin. Allergy, 4: 371 (1974)
44. Herxheimer, H.:
Bronchial obstruction induced by allergens, histamine
and acetyl-beta-methyl-cholinchloride.
Int Arch Allergy, 2: 27 (1951)

45. Herxheimer, H.:
Experimentelles Asthma beim Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 76: 1171 (1951)
46. Hogg, J.C., Macklem, P.T., and Thurlbeck, W.M.:
The site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease.
N Engl J Med. 278: 1355 (1968)
47. Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, et al:
Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity.
J Clin Invest 46: 475-481 (1967)
48. Inoune, S.:
Effects of epinephrine on asthmatic children.
J Allergy, 40: 337 (1967)
49. Islam, M.S., Ulmer, W.T.:
Die Strömungswiderstands-Volumenbeziehung als Maß des Closing Volume.
Pneumologie 153: 239 (1976)
50. Itkin, I.H.:
Bronchial hypersensitivity to mecholyl and histamine in asthma subjects,
J Allergy 40: 245 (1967)
51. Karczewski, W., Widdicombe, J.G.:
The role of the vagusnerves in the respiratory and circulatory reactions to anaphylaxis in rabbits.
J. Physiol. 201: 293 (1969)
52. Kersten, W., Al-Issa, H., Worth, G.:
Der Wert des Acetylcholintests für die Differenzialdiagnose von spastischer Bronchitis mit allergischem Asthma bronchiale bei Kindern.
Prax. Pneumol. 30: 214 (1976)
53. Kersten, W. :
Die Bedeutung des Acetylcholintests bei allergischen Atemwegserkrankungen, insbesondere unter dem Aspekt des beruflichen Bronchialasthmas.
Prax. Pneumol. 31: 653 (1977)
54. König, G.:
Die klinische und prognostische Bedeutung des inhalativen Provokations-Test mit Acetylcholin.
Diss. Arbeit, München (1976)
55. Korn, V. Franetzki, M., Prestele, K.:
Ein neues Gerät zur Bestimmung des Atemtraktwiderstandes,
Jahreskongr. Ges. f. Aenesolforsch., Bad Soden nov. (1976)
56. J. Kritz
Statistik in den Sozialwissenschaften
Rowohlt

57. Kunkel, G., Staud, R.D., Rudolph, R., Kersten, R.:
Die Rolle des Nervus vagus für die allergisch und nicht
allergisch ausgelöste Atemwegsobstruktion und therapeu-
tische Folgerungen.
Prax.Pneumol. 30: 459 (1976)
58. Levine, G., Houseley, E., MacLeod, P. and Macklem, P.T.:
Gas Exchange Abnormalities in Mild Bronchitis and
Asymptomatic Asthma.
New Engl. J. Med., 282: 1277 (1970)
59. Lockey, S. D., Jr., Glennon, J.A., and Reed, C.E.:
Comparison of some metabolic responses in normal
and asthmatic subjects to epinephrine and glucagon.
J. Allergy, 40: 349 (1967)
60. Lowell, F.C. and I.W. Schiller:
Measurement of changes in vital capacity as a
means of detecting pulmonary reactions to inhaled
aerosolized allergenic extracts in asthmatic subjects.
J. Allergy, 19: 100 (1948)
61. Macklem, P.T., and Mead, J.:
Resistance of central and peripheral airways measured by
a retrograde catheter.
J Appl. Physiol. 22: 395 (1967)
62. Makino, S.: Clinical significance of bronchial sen-
sitivity to acetylcholine and histamine in bronchial
asthma.
J.Allergy, 38: 127 (1966)
63. Mansell, A., Dubrawsky, C., Levison, H., Bryan, A.C.,
Langer, H., Collins-Williams, C., Orange, R.P.:
Lung Mechanics in antigen-induced asthma.
J. Appl. Physiol. 37: 297 (1974)
64. McCarthy, D.S., Spencer, R., Greene, R., Milic-Emili, J.:
Measurement of "closing volume" as a simple and sensi-
tive test for early detection of small airway disease.
Amer. J. Med. 52: 747 (1972)
65. McCarthy, D.S. and Milic-Emili, J.:
Closing volume in asymptomatic asthma,
Am. Rev. Respirat. Disease 107: 559 (1973)
66. McFadden, E.R. and Lyons, H.A.:
Serial studies of factors influencing airway dynamics
during recovery from acute asthma attacks.
J.App. Physiol., 27: 452 (1969)
67. McFadden, E.R., Kiker, R., Holmes, B.A., de Groot, W.J.:
Small airway disease.
Amer. J. Med. 57: 171 (1974)
68. McFadden, E.R., and Lyons, H.A.:
Airway resistance and uneven ventilation in bronchial
asthma.
J.Appl.Physiol. 25: 363 (1968)

69. Mead, J., J.M. Turner, P.T. Macklem, and J.B. Little:
Significance of the relationship between lung recoil
and maximum expiratory flow.
J.Appl.Physiol. 22: 95-108, (1967)
70. Middleton, E., Jr., and Finke, S.R.:
Metabolic response to epinephrine in bronchial asthma.
J. Allergy, 42: 288 (1968)
71. Muranaka, M., Suzuki, S., Miyamoto, T., Takeda, K.,
Okumura, H., and Makino, S.:
Bronchial reactivities to acetylcholine and IgE in
asthmatic subjects after long-term remissions.
J. Allergy, 54: 32 (1974)
72. Nolte, D:
Reizbarkeit des Bronchialsystems gegenüber exogenen
Noxen.
Med. Klin. 66: 319 (1971)
73. Olive, J. T. Jr. & Hyatt, R.E.:
Maximum expiratory flow and total respiratory
resistance during induced bronchoconstriction in
asthmatic subjects.
American Review of Respiratory Diseases, 106: 366 (1972)
74. Otis, A.B., McKerrav., C.B., Bartlett, R.A., Mead, J.,
McIlloy, M.B., Silverstone, N.J., Radford, E.P.:
Mechanical factors in distribution of pulmonary
ventilation.
J. appl. Physiol. 8: 427 (1956)
75. Parker, C.D., Bilbo, R.E., and Reed, C.E.:
Metacholine as a test for bronchial asthma.
Arch. Intern.Med. 115: 452 (1965)
76. Pegelow, K.-O., Colldahl, H., Riepe, E., Svanborg, N.,
Sundberg, B. & Werner, M.:
Bronchial sensitivity before and during specific hypo-
sensitization.
In: Colldahl, H. (ed.): Inhalation tests. Acta allergol.
Suppl. VIII: 47-56 (1967)
77. Popa, V., Teculescu, D., Stanescu, D. & Gavrilescu, N.:
The value of inhalation tests in perennial bronchial
asthma.
J. Allergy 41: 130-139 (1968)
78. Reichel, G., Ulmer, W.T., Buckup, H., Stempel, G.,
Wemer, U.:
Die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
des Bergmannes.
Dtsch. Med.Wschr. 94: 2375 (1969)
79. Reichel, G.:
Zur Diagnose der obstruktiven Atemwegserkrankungen
Therapie Woche 23: 1749 (1973)

80. Reichel, G., Hölting, G., Temme, V., Ulrich, D. :
Funktionelle Diagnostik von obstruktiven Atemwegserkrankungen mit Hilfe der oszillatorischen Atemwegwiderstandsmessung in der arbeitsmedizinischen und pulmonologischen Praxis.
Prax.Pulmo. 32: 388 (1978)
81. Rodarte J.R., R.E., Westbroock, P.R.:
Determination of lung-volume by single - and multiple breath nitrogen wash-out.
Amer.Rev.resp. Dis. 114: 131 (1976)
82. Ruff F, Hughes JMB, Stanley N, et al:
Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis.
J.Clin.Invest. 50: 2403-2413 (1971)
83. Schindl, R., Aigner, K., Mayer K.:
Periphere Atemwegsobstruktion und Closing Volume.
Prax. Pneumol. 29: 88 (1975)
84. Simonsson, B.G., Jacobs, F.M., and Nadel, J.A.:
Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease.
J.Clin.Invest. 48: 1812 (1967)
85. Simonsson, B.G., Jacobs, F.M., and Nadel, J.A.:
Mechanismus of changes in airway size during inhalation of various substances in asthmatics: Role of autonomic nervous system.
Am.Rev. Respir. Dis. 95: 873 (1967)
86. Smidt, V., Muysers. K.:
Eine einfache Vergleichs-Oszillations-Methode zur objektiven Bestimmung der Strömungswiderstände in den Atemwegen.
Resp. Res. 6: 402 (1971)
87. Smidt, V., v. Nieding, G., Löllgen, H.:
Frühdiagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen in der Praxis mit Hilfe der oszillatorischen Impedanzmessung;
Tagungsbericht Österr. Arb.Gem.f.Klin. Atemphysiologie, Graz (1976)
88. Smidt V., Nerger, K.:
Sollwerte - Normalwerte - Referenzwerte.
Atemwegs- und Lungenkr. 41: 174 (1976)
89. Smidt, V., v. Nieding, G., Löllgen, H.:
Neue lungenfunktionsanalytische Methoden zur Früherkennung des Lungenemphysems.
Verh.dtsch. Ges.inn.Med. 82: 1793 (1976)
90. Szentivanyi, A.:
The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in asthma.
J.Allergy 42: 203 (1968)

91. Tammeling, G.J., Quanjer, Ph. H., Gimeno, F. & Sluiter, H.J.:
Assessment of bronchial calibre by spirometry.
In: Voorhorst, R., M. Werner & F. Th. M. Spijksma (eds.):
The atopy syndrome and organ-challenge procedures.
pp. 123-129. Fisons, Zeist. (1973)
92. Townley, R.G., Dennis, M., and Itkin, I.:
Comparative action of acetyl-beta-methylcholine,
histamine, and pollen antigens in subjects with
hay fever and patients with bronchial asthma.
J.Allergy 36: 121 (1965)
93. Ulmer, W.T., G. Reichel, D. Nolte:
Die Lungenfunktion. Physiologie und Pathophysiologie.
Methodik.
Thieme, Stuttgart (1970)
94. Ulmer, W.T., M.S. Islam, I. Bakran jr.:
Untersuchungen zur Ursache der Atemwegsobstruktion
und des überempfindlichen Bronchialsystems.
Dtsch.med.Wschr. 96: 1759 (1971)
95. Ulmer, W.T.:
Die Stellung des allergischen Asthma bronchiale im
Rahmen obstruktiver Lungen- und Bronchialkrankheiten.
Prax. Pneumol. 28: 85 (1974)
96. Wemer, M., Ruppert, V.:
Praktische Allergie-Diagnostik.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1968)
97. Woolcock, H.J., and Macklem, P.T.:
Frequency dependence of compliance as a means of
detecting disease in small airways.
J.Clin.Invest. 48: 1097 (1969)

Für das Zustandekommen dieser Arbeit danke ich
Herrn Prof. Dr. G. FRUHMANN, Herrn Dr. X. BAUER,
Herrn Dr. MAUER-MAYER und Herrn POLKE.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, die
mir jegliche Unterstützung gewährten.

これをもって 御父上様 御母上様の
御援助 御指導に 御礼申し上げます。
ます。ありがとうございました。

Lebenslauf

Am 27.4.1954 wurde ich, Kyoko Morishita, als zweites Kind des Abgeordneten und Fabrikanten Tai Morishita und seiner Ehefrau Aiko, geb. Irikawa, in Osaka, Japan, geboren.

1970 verließ ich Japan und lebe seither in der BRD.

1974 legte ich an dem Gymnasium LEH Neubuern meine Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1974 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Am 27.10.80 schloß ich dort meine Ausbildung mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

